202506629

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202506629 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：113116736 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 05 月 04 日

(51)Int. Cl.： *C07C233/39 (2006.01)* *C07C311/15 (2006.01)*
*C07D213/63 (2006.01)* *C07D231/56 (2006.01)*
*C07D237/14 (2006.01)* *C07D241/18 (2006.01)*
*C07D261/20 (2006.01)* *C07D401/04 (2006.01)*
*C07D405/12 (2006.01)* *C07D471/04 (2006.01)*
*C07D487/04 (2006.01)* *C07D491/048(2006.01)*
*A61K31/165 (2006.01)* *A61K31/416 (2006.01)*
*A61K31/423 (2006.01)* *A61K31/4355(2006.01)*
*A61K31/437 (2006.01)* *A61P25/00 (2006.01)*
*A61P35/00 (2006.01)* *A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/05/05 美國 62/332,278

(71)申請人：美商嘉來克生命科學有限責任公司 (美國) CALICO LIFE SCIENCES LLC (US)
美國
美商艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)
美國

(72)發明人：希卓斯基 卡美拉 SIDRAUSKI, CARMELA (US)；普利烏希奇福 馬瑞那 PLIUSHCHEV, MARINA (US)；佛斯特 珍妮佛 M FROST, JENNIFER M. (US)；布雷克 勞倫斯 A BLACK, LAWRENCE A. (US)；徐 向東 XU, XIANGDONG (US)；史威斯 瑞姆茲 法拉 SWEIS, RAMZI FARAH (US)；施 雷 SHI, LEI (US)；張 慶偉 ZHANG, QINGWEI (US)；童 芸頌 TONG, YUNSONG (US)；修欽斯 查爾斯 W HUTCHINS, CHARLES W. (US)；鍾勝元 CHUNG, SEUNGWON (KR)；達特 麥克 J DART, MICHAEL J. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：61 項 圖式數：0 共 601 頁

(54)名稱

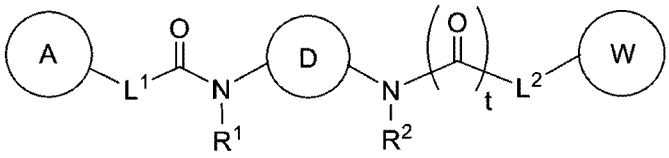
整合應激途徑之調節劑

(57)摘要

在此提供了化合物、組成物和方法，該等化合物、組成物和方法可用於調整整合應激反應（ISR）並用於治療相關疾病、障礙和病症。

Provided herein are compounds, compositions, and methods useful for modulating the integrated stress response (ISR) and for treating related diseases; disorders and conditions.

特徵化學式：




化學式 (I)

20250626
專利案號：113116736
原申請案號：111113522

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

整合應激途徑之調節劑

【英文發明名稱】

MODULATORS OF THE INTEGRATED STRESS PATHWAY

【中文】

在此提供了化合物、組成物和方法，該等化合物、組成物和方法可用於調整整合應激反應（ISR）並用於治療相關疾病、障礙和病症。

【英文】

Provided herein are compounds, compositions, and methods useful for modulating the integrated stress response (ISR) and for treating related diseases; disorders and conditions.

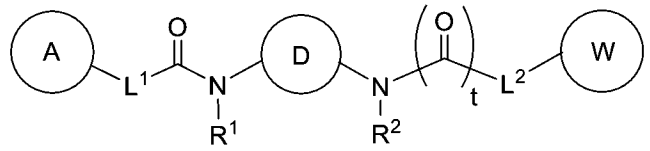
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】




化學式 (I)

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

整合應激途徑之調節劑

【英文發明名稱】

MODULATORS OF THE INTEGRATED STRESS PATHWAY

【技術領域】

【0001】 本發明係有關整合應激途徑之調節劑。

【先前技術】

【0002】 在後生動物中，多種應激信號在共同效應子（翻譯起始因子eIF2α）的絲胺酸51處的單個磷酸化事件處聚集。此步驟由哺乳動物細胞中的四種eIF2α激酶進行：PERK響應於未折疊蛋白質在內質網（ER）中的積累，GCN2響應於胺基酸饑餓和UV光，PKR響應於病毒感染和代謝應激，並且HRI響應於血紅素缺乏。這一系列信號傳導途徑被稱為“整合應激反應”（ISR），因為它們聚集在相同的分子事件上。eIF2α磷酸化導致翻譯的弱化，伴隨的結果係允許細胞應對不同的應激（Wek, R.C.等人，*Biochem Soc Trans* [生物化學學會彙報]（2006）34（Pt 1）：7-11）。

【0003】 eIF2（其由三種亞基α、β和γ組成）結合GTP和起始子Met-tRNA以形成三元複合物（eIF2-GTP-Met-tRNA$_i$），該三元複合物繼而與掃描mRNA的5’ UTR的40S核糖體亞基聯和來選擇起始AUG密碼子。當它的α-亞基磷酸化後，eIF2變成它的GTP-交換因子（GEF）的競爭性抑制物——eIF2B（Hinnebusch, A.G.和Lorsch, J.R.，*Cold Spring Harbor Perspect Biol* [冷泉港的生物學觀點]（2012）4（10））。磷酸

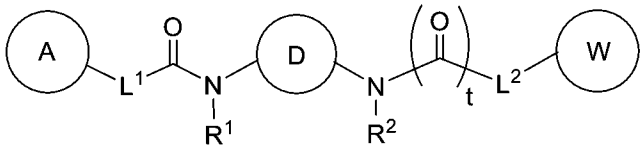
化eIF2與eIF2B的緊密且無效結合防止eIF2複合物與GTP的載入，因此阻斷三元複合物的形成並且減少翻譯起始（Krishnamoorthy, T.等人，*Mol Cell Biol* [分子細胞生物學]（2001）21（15）：5018-5030）。因為eIF2B的豐富度低於eIF2，總eIF2中僅小部分的磷酸化對細胞中的eIF2B活性也具有顯著影響。

【0004】 eIF2B係複雜的分子機器，由五種不同的亞基（eIF2B1至eIF2B5）組成。eIF2B5催化GDP/GTP交換反應，並與部分同源的亞基eIF2B3一起構成“催化核心”（Williams, D.D.等人，*J Biol Chem* [生物化學雜誌]（2001）276：24697-24703）。剩餘的三種亞基（eIF2B1、eIF2B2和eIF2B4）也彼此高度同源，並且形成為eIF2B的底物eIF2提供結合位點的“調節性亞複合物”（Dev, K.等人，*Mol Cell Biol* [分子細胞生物學]（2010）30：5218-5233）。在eIF2中GDP與GTP的交換由其專用的鳥嘌呤核苷酸交換因子（GEF）eIF2B催化。eIF2B以十聚體（$B1_2$ $B2_2$ $B3_2$ $B4_2$ $B5_2$）或兩個五聚體的二聚體存在於細胞中（Gordiyenko, Y.等人，*Nat Commun* [自然通訊]（2014）5：3902；Wortham, N.C.等人，*FASEB J* [FASEB雜誌]（2014）28：2225-2237）並且ISRIB樣分子穩定二聚體構象，增強其內在GEF活性，使細胞對eIF2α磷酸化的細胞效應不太敏感（Sidrauski, C.等人，*eLife*（2015）e07314；Sekine, Y.等人，*Science* [科學]（2015）348：1027-1030）。因此，小分子療法可能具有減弱UPR和整體ISR的PERK分支的潛力，並且因此可用於預防和/或治療各種疾病，如神經退行性疾病、腦白質病變（leukodystrophy）、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病。

【發明內容】

【0005】 本發明的特徵在於用於調整eIF2B（例如，啟動eIF2B）以及弱化ISR信號傳導途徑的化合物、組成物和方法。在一些實施方式中，本發明的特徵在於包含具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物的eIF2B調節劑（例如，eIF2B啟動劑）。在其他實施方式中，本發明的特徵在於使用具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療疾病或障礙（例如，神經退行性疾病、腦白質病變、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病、或者與eIF2B或ISR途徑（例如，eIF2途徑）中的組分功能受損有關的疾病或障礙）的方法。

【0006】 在一個方面中，本發明的特徵在於具有化學式 (I) 之化合物：

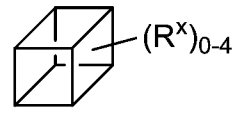
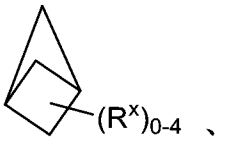
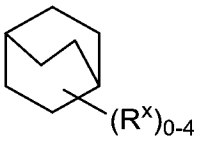
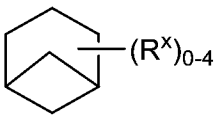
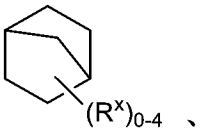
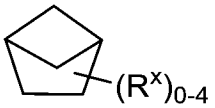
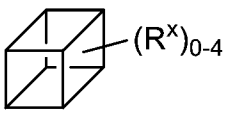
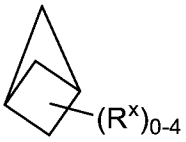
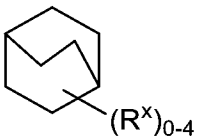
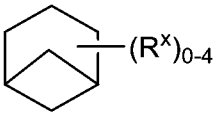
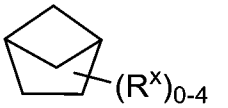
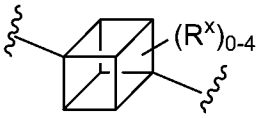
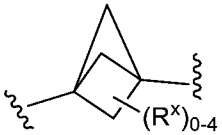
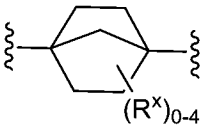
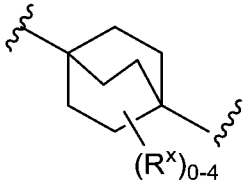
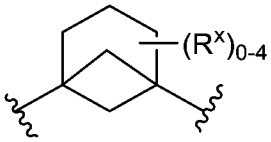
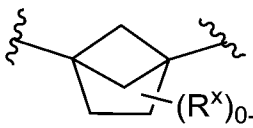
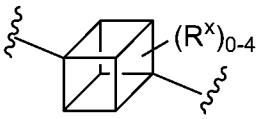
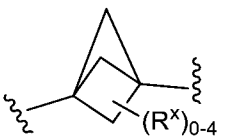
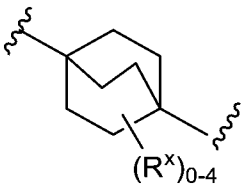
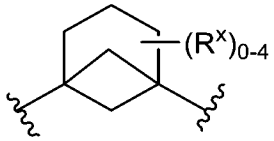


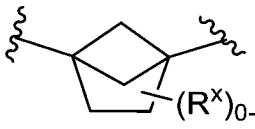

化學式 (I)

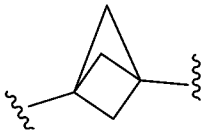
或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中D係橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基、或立方烷基，其中每個橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基、或立方烷基視情況被1-4個$R^X$基團取代；$L^1$和$L^2$各自獨立地是$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基，其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個$R^X$取代；$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基；A和W各自獨立地是苯基或5員至6員的雜芳基，其中每個苯基或5員至6員的雜芳基視情況被1-5個$R^Y$取代；每個$R^X$獨立地選自由以下各項組成之群

組：$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-$SR^E$、-$S(O)R^D$、-$S(O)_2R^D$、-$OS(O)R^D$、-$OS(O)_2R^D$、以及5員至6員的雜芳基；每個$R^Y$獨立地選自由以下各項組成之群組：氫、$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)R^D$、-$S(O)_2R^D$、以及$G^1$；或在相鄰原子上的2個$R^Y$基團與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、雜環基環、芳基環、或雜芳基環；每個$G^1$獨立地是$C_3$-$C_6$環烷基、4員至7員的雜環基、芳基或5員至6員的雜芳基，其中每個$C_3$-$C_6$環烷基、4員至7員的雜環基、芳基或5員至6員的雜芳基視情況被1-3個$R^Z$取代；每個$R^Z$獨立地選自由以下各項組成之群組：$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、以及-$S(O)_2R^D$；每個$R^A$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、或-$C(O)OR^D$；每個$R^B$和$R^C$獨立地是氫或$C_1$-$C_6$烷基；或$R^B$和 $R^C$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-3個$R^Z$取代的3員至7員的雜環基環；每個$R^D$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、2員至7員的雜烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基，其中每個$C_1$-$C_6$烷基、2員至7員的雜烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基視情況被1-5個$R^G$取代；每個$R^E$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基；每個$R^F$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、或鹵素；每個$R^G$獨立地是芳基或5員至6員的雜芳基，其中每個芳基或5員至6員的

雜芳基視情況被1-5個$R^H$取代；每個$R^H$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基；m係1、3或5；並且t係0或1。

【0007】在一些實施方式中，D係橋聯的單環的環烷基或立方烷基，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代。在一些實施方式中，D係橋聯的4員至6員的單環的環烷基或立方烷基，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代。在一些實施方式中，D選自立方烷、二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.1]庚烷、二環[2.2.2]辛烷、二環[2.1.1]己烷、或二環[3.1.1]庚烷，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代。在一些實施方式中，D選自立方烷、二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷、二環[2.1.1]己烷、或二環[3.1.1]庚烷，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代。在一些實施方式中，D選自：  、  、  、  、  、或  。在一些實施方式中，D選自：  、  、  、  、或  。在一些實施方式中，D選自：  、  、  、  、  、  、或。在一些實施方式中，D選自：  、  、  、  、或




。在一些實施方式中，D被1個$R^X$取代。在一些實施方式中，$R^X$係$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$OS(O)_2R^D$、$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-C(O)OH、$NR^BR^C$、或5員至6員的雜芳基（例如，$CH_3$、側氧基、氟、OH、$OCH_3$、$NH_2$、$N(CH_3)_2$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、$OC(O)R^D$、噁二唑基、或四唑基）。在一些實施方式中，$R^X$係側氧基、-$OR^A$、或$NR^BR^C$（例如，側氧基、OH、$OCH_3$、$N(CH_3)_2$、或$OC(O)R^D$）。在一些實施方式中，D被0個$R^X$取代。在一些實施方式中，D係  。

【0008】 在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$中的至少一個獨立地是視情況被1-5個$R^X$取代的2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$兩者獨立地是視情況被1-5個$R^X$取代的2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$中的一個獨立地是$C_1$-$C_6$伸烷基或$C_2$-$C_6$伸烯基，並且$L^1$和$L^2$中的另一個獨立地是2員至7員的雜伸烷基，並且其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、和2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$兩者係$C_1$-$C_6$伸烷基或$C_2$-$C_6$伸烯基，並且其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基和$C_2$-$C_6$伸烯基視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-$C(O)R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、$CH_2OH$、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-$C(O)R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，每個$L^1$和$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、

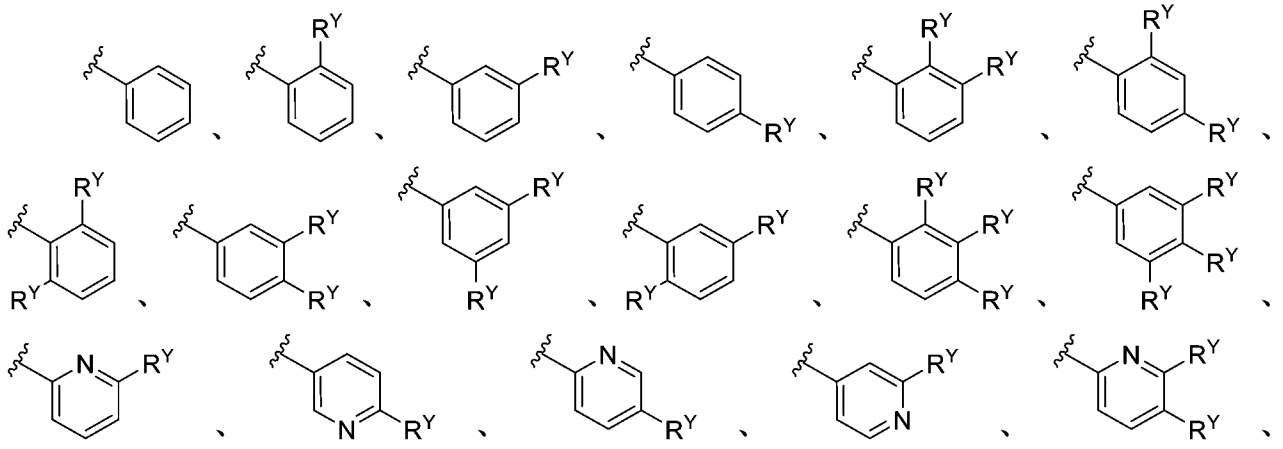
$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、NH-*、$S(O)_2CH$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。在一些實施方式中，每個$L^1$和$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。在一些實施方式中，$L^1$獨立地選自$CH_2O$-*和CH=CH-*，$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、NH-*、$S(O)_2CH2$-*、$S(O)_2CH_2CH_2O$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。在一些實施方式中，$L^1$係$CH_2O$-*，$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。

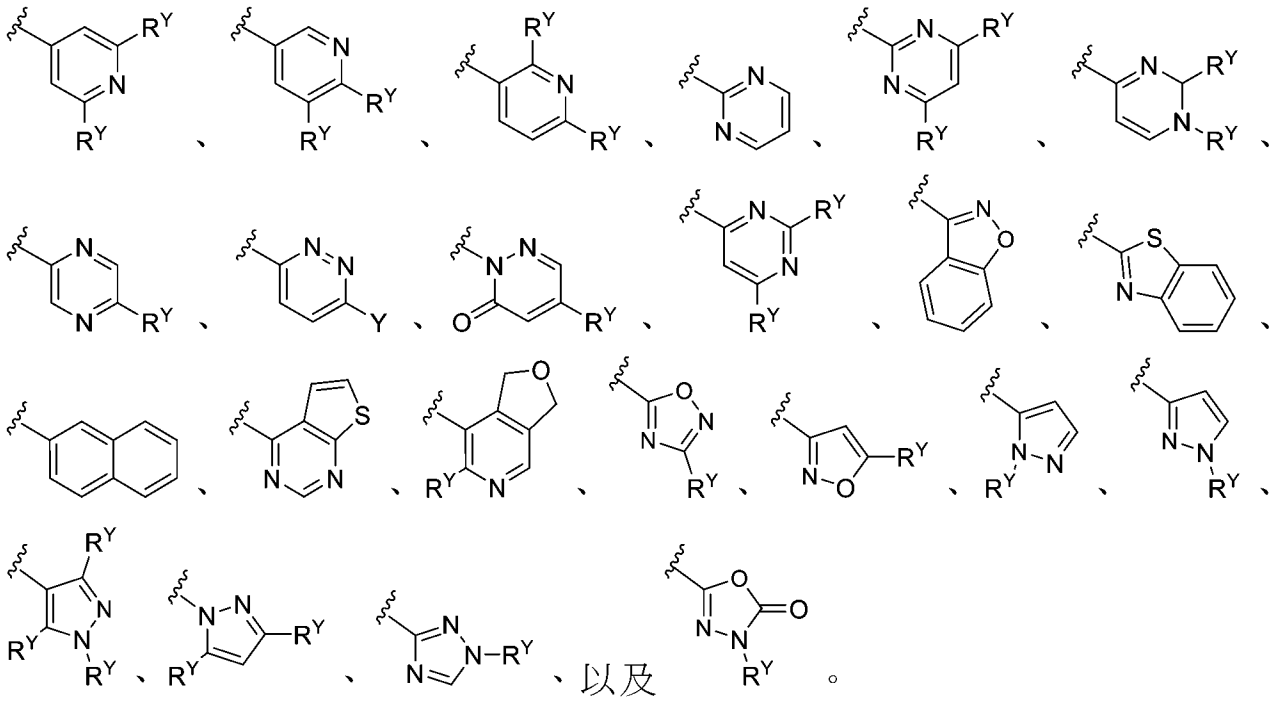
【0009】在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

【0010】在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷

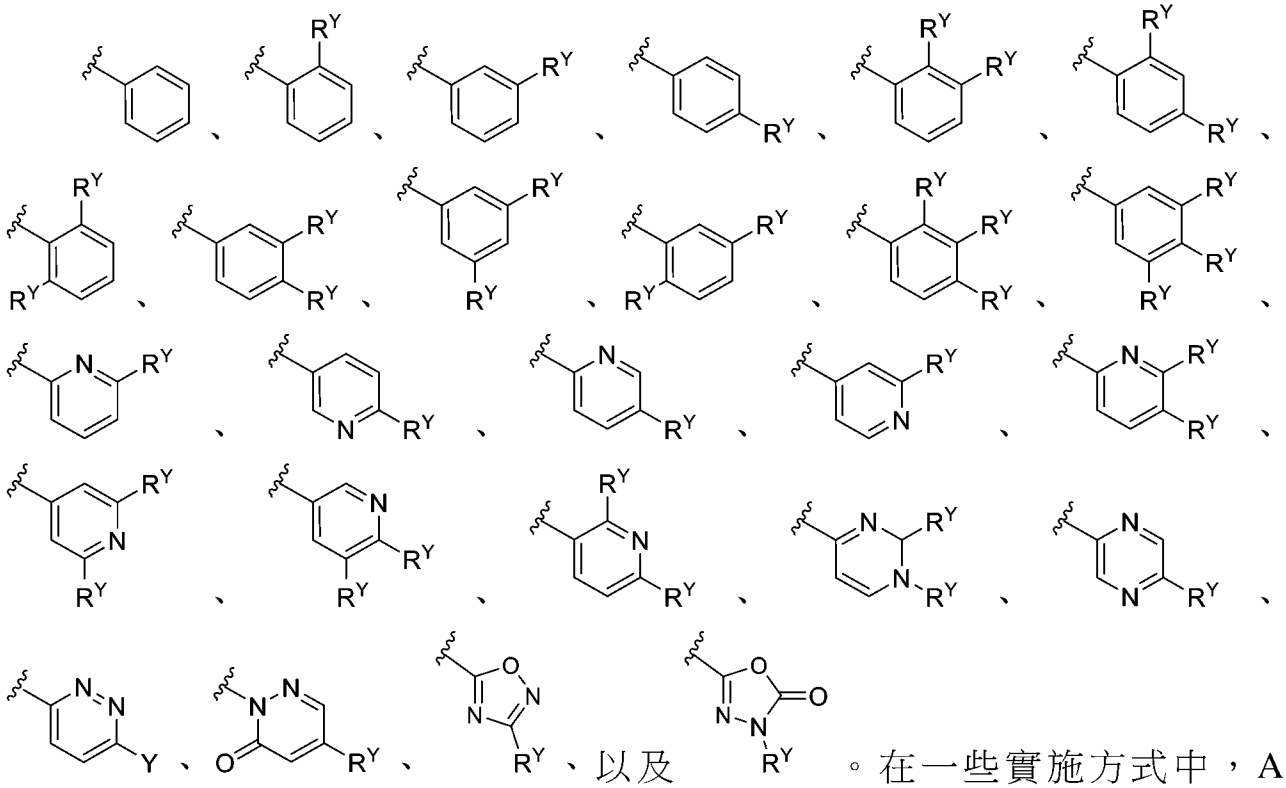
基、$C_1$-$C_6$羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫。

【0011】在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或雜芳基。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$,-$S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、吡咑基、嗒咑基、嗒咑酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$基團取代。在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：



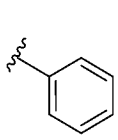
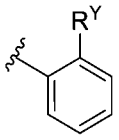
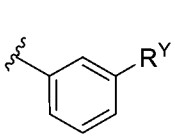
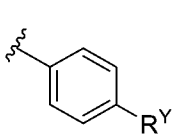
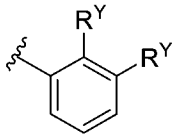
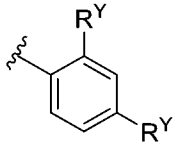
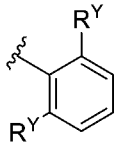
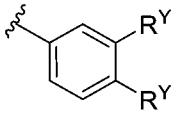
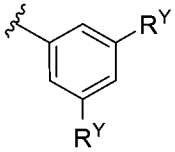
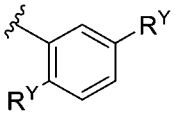
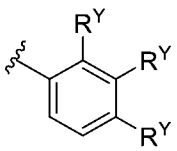
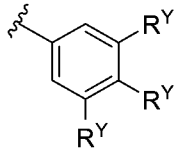


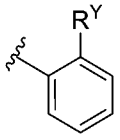
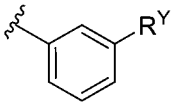
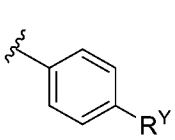
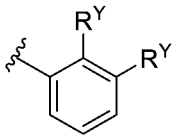
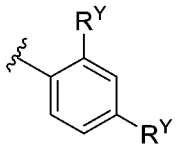
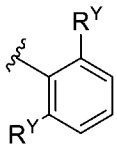
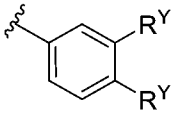
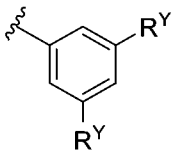
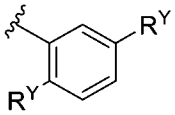
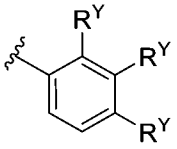
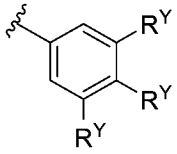
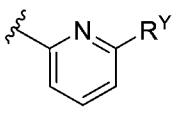
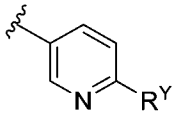
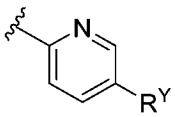
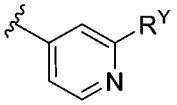
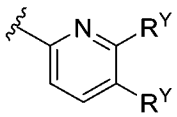
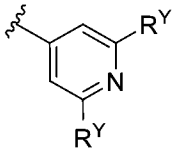
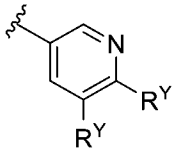
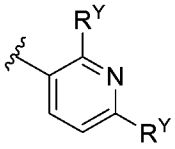
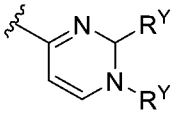
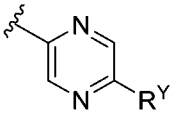
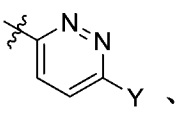
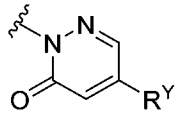
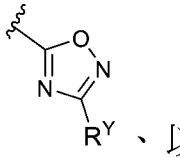
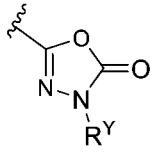
【0012】在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：



。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基或5員至6員的雜芳基，每個A和W視情況被1-5個$R^Y$取代，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、-

$S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基、吡啶基、吡啡基、嗒啡基、嗒啡酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$取代。

【0013】在一些實施方式中，A選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、以及  。

【0014】在一些實施方式中，W選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、以及  。

【0015】在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是環丙基、苯基、氯、氟、碘、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$C(CH_3)_2OH$、$OCH_3$、

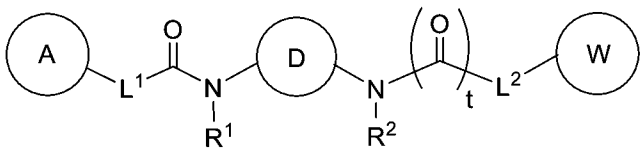
$OCH_2CH_3$、$OCF_3$、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$SCH_3$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$。

【0016】在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是氯、氟、碘、$CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$OCH_3$、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$。

【0017】在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個$R^Y$取代，並且該2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、3員至7員的稠合的雜環基環、稠合的芳基環、或5員至6員的稠合的雜芳基環。在一些實施方式中，2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成吡唑基環、吡咯基環、異噁唑基環、呋喃基環、或二氧戊環基環，其各自視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵素（例如，$CH_3$或氟）。

【0018】在一些實施方式中，$G^1$係環丙基、異噁唑基、苯基、或吡唑基，其各自視情況被1-5個$R^Z$取代。在一些實施方式中，$G^1$係環丙基、異噁唑基、或吡唑基，其各自視情況被1-5個$R^Z$取代。在一些實施方式中，每個$R^Z$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基（例如，$CH_3$）或鹵素（例如，氯）。在一些實施方式中，每個$R^Z$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基（例如，$CH_3$）。

【0019】在一方面，本發明的特徵在於具有化學式 (I-a) 之化合物：

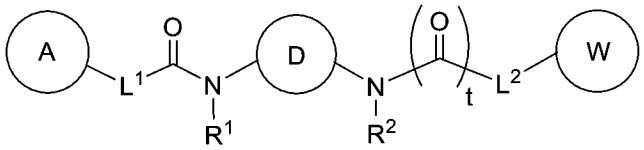


化學式 (I-a)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中D係橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基、或立方烷基，其中每個橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基、或立方烷基視情況被1-4個$R^X$基團取代；$L^1$和$L^2$各自獨立地是$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基，其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個$R^X$取代；$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基；A和W各自獨立地是苯基或5員至6員的雜芳基，其中每個苯基或5員至6員的雜芳基視情況被1-5個$R^Y$取代；每個$R^X$獨立地選自由以下各項組成之群組：$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-$SR^E$、-$S(O)R^D$、以及-$S(O)_2R^D$；每個$R^Y$獨立地選自由以下各項組成之群組：氫、$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)R^D$、-$S(O)_2R^D$、以及$G^1$；或在相鄰原子上的2個$R^Y$基團與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、雜環基環、芳基環、或雜芳基環；每個$G^1$獨立地是$C_3$-$C_6$環烷基、4員至7員的雜環基、芳基或5員至6員的雜芳基，其中每個$C_3$-$C_6$環烷

基、4員至7員的雜環基、芳基或5員至6員的雜芳基視情況被1-3個$R^Z$取代；每個$R^Z$獨立地選自由以下各項組成之群組：$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、以及-$S(O)_2R^D$；每個$R^A$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、或-$C(O)OR^D$；每個$R^B$和$R^C$獨立地是氫或$C_1$-$C_6$烷基；或$R^B$和$R^C$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-3個$R^Z$取代的3員至7員的雜環基環；每個$R^D$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、2員至7員的雜烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基，其中每個$C_1$-$C_6$烷基、2員至7員的雜烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基視情況被1-5個$R^G$取代；每個$R^E$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基；每個$R^F$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、或鹵素；每個$R^G$獨立地是芳基或5員至6員的雜芳基，其中每個芳基或5員至6員的雜芳基視情況被1-5個$R^H$取代；每個$R^H$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基；m係1、3或5；並且t係0或1。

【0020】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-b) 之化合物：

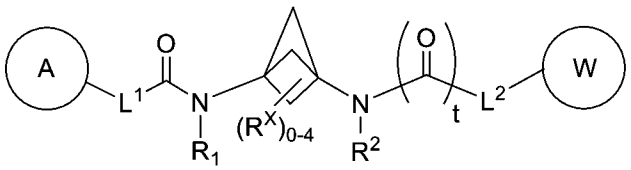



化學式 (I-b)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中D係(1,2,3,4,6,7)-立方烷、二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷、二環[2.1.1]己烷、或二環[3.1.1]庚烷，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代；$L^1$和$L^2$各自獨立地是$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-

*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點；$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$CH_3$、$CH_2CH_2OH$、或$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$；A和W各自獨立地是苯基、吡啶基、吡咯基、嗒咯基、嗒咯酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$基團取代；每個$R^X$獨立地選自$CH_3$、側氧基、氟、OH、$OCH_3$、$N(CH_3)_2$、$OC(O)R^D$、或$C(O)CH_3$；每個$R^Y$獨立地是氯、氟、碘、$CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$OCH_3$、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$；或在相鄰原子上的2個$R^Y$基團與它們所附接的原子一起形成吡唑基環、吡咯基環、異噁唑基環、呋喃基環、或二氧戊環基環，其各自視情況被1-2個$R^X$取代；$G^1$係環丙基、異噁唑基、或吡唑基，其各自視情況被1-2個$R^Z$取代；每個$R^D$係視情況被1-5個$R^G$取代的$CH_2O$；每個$R^G$獨立地是視情況被1-5個$R^H$取代的吡啶基；每個$R^H$獨立地是$CF_3$；每個$R^Z$獨立地是$CH_3$；並且t係0或1。

【0021】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-c) 之化合物：

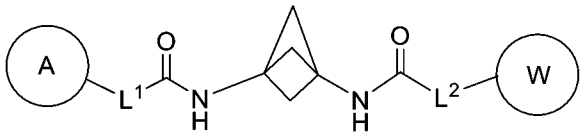



化學式 (I-c)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^1$、$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定

義的。

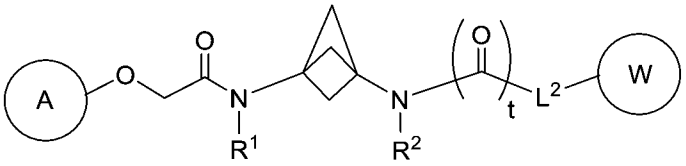
【0022】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-d) 之化合物：



化學式 (I-d)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^1$、$L^2$、A和W係如針對化學式 (I) 所定義的。

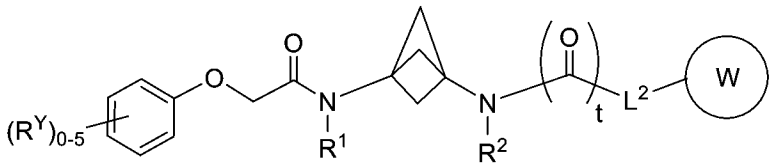
【0023】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-e) 之化合物：



化學式 (I-e)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、A、W、$R^1$、$R^2$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0024】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-f) 之化合物：

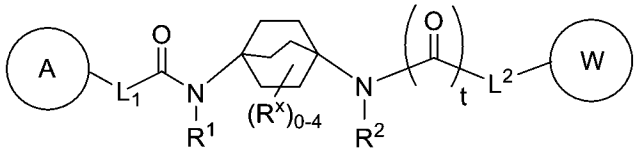


化學式 (I-f)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、W、$R^Y$、$R^1$、$R^2$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0025】 在一些實施方式中，該具有化學式(I)的化合物係具有化學

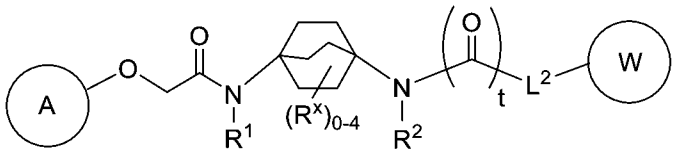
式 (I-g) 之化合物：



化學式 (I-g)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^1$、$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

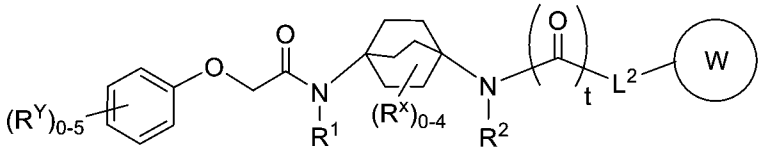
【0026】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-h) 之化合物：



化學式 (I-h)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0027】 在一些實施方式中，該具有化學式(I)的化合物係具有化學式 (I-i) 之化合物：

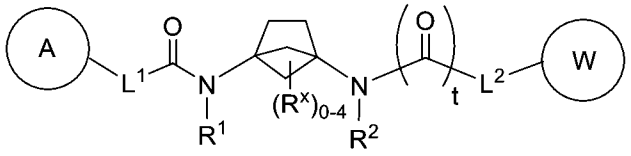


化學式 (I-i)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、$R^1$、$R^2$、W、$R^X$、$R^Y$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0028】 在一些實施方式中，該具有化學式(I)的化合物係具有化學

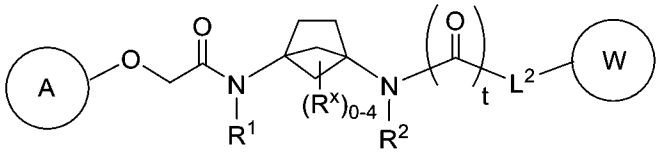
式 (I-j) 之化合物：



化學式 (I-j)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^1$、$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

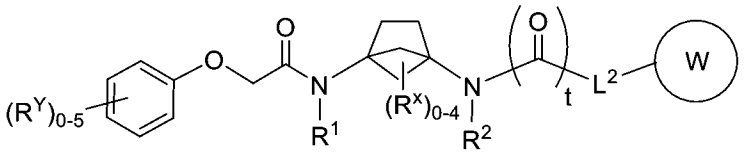
【0029】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-k) 之化合物：



化學式 (I-k)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0030】 在一些實施方式中，該具有化學式(I)的化合物係具有化學式 (I-l) 之化合物：



化學式 (I-l)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、$R^1$、$R^2$、W、$R^X$、$R^Y$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0031】 在一些實施方式中，該化合物選自在表1中列出的任何化

合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物。

【0032】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物（例如，具有化學式 (I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-i)、(I-j)、(I-k)、或 (I-l) 之化合物）或者其藥學上可接受的鹽被配製成藥學上可接受的組成物，該組成物包含前述申請專利範圍中任一項所述的化合物和藥學上可接受的載體。

【0033】在另一個方面中，本發明的特徵在於在受試者中治療神經退行性疾病、腦白質病變、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病、或者與eIF2B或ISR途徑（例如，eIF2途徑）中的組分功能受損有關的疾病或障礙之方法，其中該方法包括向受試者給予具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，或其組成物。

【0034】在一些實施方式中，該方法包括治療神經退行性疾病。在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括消失的白質疾病、具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調、腦白質病變、腦白質病、髓鞘形成減少病或脫髓鞘病、智力障礙綜合症、阿茲海默症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、克-亞二氏症、額顳失智、格施謝三氏（Gerstmann-Straussler-Scheinker）病、杭丁頓氏症、失智（例如，HIV-相關的失智或雷維體失智）、庫魯病、帕金森氏病、進行性核麻痹、τ蛋白病變或蛋白粒子病。在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括消失的白質疾病。在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括精神病疾病如懼空曠症 、阿茲海默症、神經性厭食症、健忘、焦慮症、雙極性障礙、身體畸形性疾患 、心因性暴食症、幽

閉恐懼症、抑鬱、妄想、第歐根尼綜合症（Diogenes syndrome）、運用障礙、失眠、孟喬森症候群、嗜睡病、自戀型人格疾患、強迫症、精神病、恐怖障礙、精神分裂症、季節性情緒疾患、類分裂性人格疾患、夢遊、社會畏懼症、藥物濫用、遲發性運動障礙、妥瑞氏症或拔毛症。在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括具有認知缺損或認知降低症狀的疾病或障礙，如阿茲海默症、帕金森氏病、杭丁頓氏症、精神分裂症、自閉症、額顳失智、失智（例如，HIV-相關的失智或雷維體失智）、年齡相關的失智、慢性創傷性腦部病變、HIV-誘導的神經認知損傷、HIV-相關的認知障礙、缺氧性損傷（例如，早產兒腦損傷、慢性產期缺氧）、創傷性腦損傷或術後認知功能障礙。在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括智力障礙綜合症。在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括輕度認知缺損。

【0035】 在一些實施方式中，該方法包括治療癌症。在一些實施方式中，該癌症包括胰腺癌、乳腺癌、多發性骨髓瘤或分泌細胞的癌症。在一些實施方式中，該方法包括與用於增強記憶（例如，長時記憶）的化學治療劑組合來治療癌症。

【0036】 在一些實施方式中，該方法包括治療炎性疾病。在一些實施方式中，該炎性疾病包括術後認知功能障礙、創傷性腦損傷、關節炎（例如，類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎或幼年性特發性關節炎）、全身性紅斑狼瘡（SLE）、重症肌無力、糖尿病（例如，青少年型糖尿病或1型糖尿病）、格巴二氏症候群、橋本氏（Hashimoto's）腦炎、橋本氏甲狀腺炎、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、休格倫氏症候群、血管炎、腎小球腎炎、自身免疫性甲狀腺炎、貝切特氏病、克羅恩病、潰瘍性結腸炎、大

皰性類天皰瘡、類肉瘤病、魚鱗癬、格雷夫斯眼病、炎症性腸病、阿狄孫氏病、白斑病、氣喘（例如，變應性氣喘）、尋常痤瘡、乳糜瀉、慢性前列腺炎、盆腔炎、再灌注損傷、類肉瘤病、移植排斥、間質性膀胱炎或異位性皮膚炎。

【0037】 在一些實施方式中，該方法包括治療肌肉骨骼疾病。在一些實施方式中，該肌肉骨骼疾病包括肌肉萎縮、多發性硬化症、弗裡德希氏共濟失調、肌肉消耗障礙（例如，肌肉萎縮、少肌症、惡病體質）、包涵體肌病、進行性肌萎縮症、運動神經元病、腕骨隧道症候群、上髁炎、腱炎、背痛、肌肉痛、肌肉酸痛、重複性勞損症或癱瘓。

【0038】 在一些實施方式中，該方法包括治療代謝疾病。在一些實施方式中，該代謝疾病包括非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、非酒精性脂肪肝疾病（NAFLD）、肝纖維化、肥胖症、心臟病、動脈粥樣硬化、關節炎、胱胺酸病、苯酮尿症、增殖性視網膜病變或卡恩斯-塞爾（Kearns-Sayre）病。

【0039】 在另一個方面中，本發明的特徵在於在受試者中治療與調整（例如，減少）eIF2B活性或水平、調整（例如，減少）eIF2α活性或水平、調整（例如，增加）eIF2α磷酸化、調整（例如，增加）磷酸化eIF2α途徑活性或調整（例如，增加）ISR活性相關的疾病或障礙之方法，其中該方法包括向受試者給予具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，或其組成物。在一些實施方式中，該疾病可以由與eIF2途徑（例如，eIF2α信號傳導途徑或ISR途徑）的成員相關的基因或蛋白質序列的突變引起。

【0040】 在另一個方面中，本發明的特徵在於治療腦白質病變如消

失的白質疾病（VWMD）或具有中樞神經系統髓鞘形成減少的兒童共濟失調的方法。在一些實施方式中，該腦白質病變特徵在於在tRNA合成酶中的胺基酸突變（例如，胺基酸缺失、胺基酸添加或胺基酸取代）。在一些實施方式中，給予具有化學式 (I) 之化合物增強患有腦白質病變如消失的白質疾病（VWMD）或具有中樞神經系統髓鞘形成減少的兒童共濟失調的受試者中的eIF2B活性。

【0041】 在另一個方面中，本發明的特徵在於治療與基因或基因產物（例如，RNA或蛋白質）中的胺基酸突變（例如，胺基酸缺失、胺基酸添加或胺基酸取代）相關的疾病或障礙的方法，該基因或基因產物調整（例如，減少）蛋白質合成。在一些實施方式中，給予具有化學式 (I) 之化合物增強受試者中突變型GEF複合物的殘餘GEF活性。

【實施方式】

**[優先權要求]**

【0042】 本申請要求於2016年5月5日提交的美國申請案號62/332,278之優先權，將其全文藉由引用結合在此。

【0043】 本發明的特徵在於將包含具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物的化合物、組成物和方法用於例如調整（例如，啟動）eIF2B以及弱化ISR信號傳導途徑。

**[定義]**

*化學定義*

【0044】 下文更詳細地描述了特定官能團和化學術語的定義。化學元素根據元素週期表，CAS版本，*Handbook of Chemistry and Physics*

[化學和物理手冊]，第75版，內封面進行鑒定，並且特定官能團通常是如在其中所定義的。此外，有機化學一般原則以及特定官能化部分和反應描述在Thomas Sorrell，*Organic Chemistry* [有機化學]，University Science Books [大學科學書籍]，Sausalito，1999；Smith和March，*March's Advanced Organic Chemistry* [瑪律希氏高級有機化學]，第5版，約翰·威利父子公司（John Wiley & Sons, Inc.），紐約，2001；Larock，*Comprehensive Organic Transformations* [綜合有機轉化]，VCH出版公司（VCH Publishers, Inc.），紐約，1989；以及Carruthers，*Some Modern Methods of Organic Synthesis* [一些現代有機合成方法]，第3版，劍橋大學出版社（Cambridge University Press），劍橋（Cambridge），1987中。

【0045】本文使用的縮寫在化學和生物學領域中具有其常規含義。本文列出的化學結構和化學式根據化學領域已知的化學價態的標準規則來構建。

【0046】本文描述的化合物可以包含一個或多個不對稱中心，並因此可以存在多種同分異構物形式，例如，鏡像異構物和/或非鏡像異構物。例如，本文描述的化合物可以呈個體的鏡像異構物、非鏡像異構物或幾何異構物的形式，或者可以呈立體異構物的混合物（包括外消旋混合物和呈一種或多種立體異構物富集的混合物）的形式。藉由熟習該項技術者已知的方法可以從混合物中分離異構物，該等方法包括手性高壓液相層析法（HPLC）和手性鹽的形成和結晶；或可以藉由不對稱合成來製備較佳的異構物。參見例如，Jacques等人，*Enantiomers, Racemates and Resolutions* [鏡像異構物、消旋體和拆分]（威力出版公司（Wiley

Interscience）紐約，1981）；Wilen等人，*Tetrahedron* [四面體] 33：2725（1977）；Eliel，*Stereochemistry of Carbon Compounds* [碳化合物的立體化學]（麥格勞-希爾出版公司（McGraw-Hill），紐約，1962）；和Wilen，*Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* [分解劑和光學解析度表] 第268頁（E.L. Eliel編輯，聖母大學出版社（Univ. of Notre Dame Press），聖母大學（Notre Dame），於1972年）。此外，本發明涵蓋本文描述的化合物呈基本上不含其他異構物的單獨異構物，並且可替代地，呈多種異構物的混合物。

【0047】 如在此使用的，純的鏡像異構物化合物係基本上不含該化合物的其他鏡像異構物或立體異構物（即呈鏡像異構物過量）。話句話說，“S”型化合物基本上不含“R”型化合物並且因此呈“R”型鏡像異構物過量。術語“鏡像異構物純的”或“純的鏡像異構物”是指該化合物包括按重量計多於75%、按重量計多於80%、按重量計多於85%、按重量計多於90%、按重量計多於91%、按重量計多於92%、按重量計多於93%、按重量計多於94%、按重量計多於95%、按重量計多於96%、按重量計多於97%、按重量計多於98%、按重量計多於99%、按重量計多於99.5%、或按重量計多於99.9%的鏡像異構物。在某些實施方式中，重量基於化合物的所有鏡像異構物或立體異構物的總重量。

【0048】 在本文提供的組成物中，鏡像異構物純的化合物可以與其他活性或非活性成分存在。例如，包含鏡像異構物純的R-化合物的藥物組成物可以包括例如約90%賦形劑和約10%鏡像異構物純的R-化合物。在某些實施方式中，在此類組成物中的該鏡像異構物純的R-化合物例如可以包括按重量計至少約95% R-化合物和按重量計至多約5% S-化合物（按化合

物的總重量計）。例如，包含鏡像異構物純的S-化合物的藥物組成物可以包括例如約90%賦形劑和約10%鏡像異構物純的S-化合物。在某些實施方式中，在此類組成物中的該鏡像異構物純的S-化合物例如可以包括按重量計至少約95% S-化合物和按重量計至多約5% R-化合物（按化合物的總重量計）。在某些實施方式中，可以用很少或不用賦形劑或載體來配製活性成分。

【0049】 本文描述的化合物也可以包括一種或多種同位素取代。例如，H可以呈包括$^{1}H$、$^{2}H$（D或氘）和$^{3}H$（T或氚）的任何同位素形式；C可以呈包括$^{12}C$、$^{13}C$和$^{14}C$的任何同位素形式；O可以呈包括$^{16}O$和$^{18}O$的任何同位素形式；等等。

【0050】 本文使用的冠詞“一/一個/種(a/an)”可以是指一個/種或多於一個/種（即，至少一個/種）該冠詞的語法賓語。作為實例，“一個類似物”意指一個類似物或多於一個類似物。

【0051】 當列出一系列值時，其旨在涵蓋範圍內的每個值和子範圍。例如“$C_1$-$C_6$烷基”旨在涵蓋$C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$、$C_1$-$C_6$、$C_1$-$C_5$、$C_1$-$C_4$、$C_1$-$C_3$、$C_1$-$C_2$、$C_2$-$C_6$、$C_2$-$C_5$、$C_2$-$C_4$、$C_2$-$C_3$、$C_3$-$C_6$、$C_3$-$C_5$、$C_3$-$C_4$、$C_4$-$C_6$、$C_4$-$C_5$、以及$C_5$-$C_6$烷基。

【0052】 以下術語旨在具有下面給出的含義，並且對於理解本發明的描述和預期範圍係有用的。

【0053】 “烷基”是指具有從1至20個碳原子的直鏈或支鏈的飽和烴基基團（“$C_1$-$C_{20}$烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1至12個碳原子（“$C_1$-$C_{12}$烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1至8個碳原子（“$C_1$-$C_8$烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1至6個碳

原子（“$C_1$-$C_6$烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1至5個碳原子（“$C_1$-$C_5$烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1至4個碳原子（“$C_1$-$C_4$烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1至3個碳原子（“$C_1$-$C_3$烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1至2個碳原子（“$C_1$-$C_2$烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有1個碳原子（“$C_1$烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有2至6個碳原子（“$C_2$-$C_6$烷基”）。$C_1$-$C_6$烷基基團的實例包括甲基（$C_1$）、乙基（$C_2$）、正丙基（$C_3$）、異丙基（$C_3$）、正丁基（$C_4$）、三級丁基（$C_4$）、二級丁基（$C_4$）、異丁基（$C_4$）、正戊基（$C_5$）、3-戊烷基（$C_5$）、戊基（$C_5$）、新戊基（$C_5$）、3-甲基-2-丁烷基（$C_5$）、三級戊基（$C_5$）、以及正己基（$C_6$）。烷基基團的另外的實例包括正庚基（$C_7$）、正辛基（$C_8$）等等。烷基基團的每個例子可以獨立地被視情況取代（即未經取代的（“未經取代的烷基”）或被一個或多個取代基取代的（“取代的烷基”））；例如，如從1至5個取代基、1至3個取代基、或1個取代基。在某些實施方式中，烷基基團係未經取代的$C_{1-10}$烷基（例如，$-CH_3$）。在某些實施方式中，烷基基團係取代的$C_{1-6}$烷基。常見的烷基縮寫包括Me（$-CH_3$）、Et（$-CH_2CH_3$）、iPr（$-CH(CH_3)_2$）、nPr（$-CH_2CH_2CH_3$）、n-Bu（$-CH_2CH_2CH_2CH_3$）或i-Bu（$-CH_2CH(CH_3)_2$）。

【0054】術語“伸烷基”本身或作為另一取代基的部分，除非另有說明，意指衍生自烷基的二價基團，由$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$作為示例但並不限於此。典型地，烷基（或伸烷基）基團具有從1至24個碳原子，在本發明中較佳的是那些具有10個或更少個碳原子的基團。術語“伸烯基”本身或作為另一取代基的部分，除非另有說明，意指衍生自烯烴的二價基團。

伸烷基基團可以被描述為例如，$C_1$-$C_6$員伸烷基，其中術語“員”是指在該部分中的非氫原子。

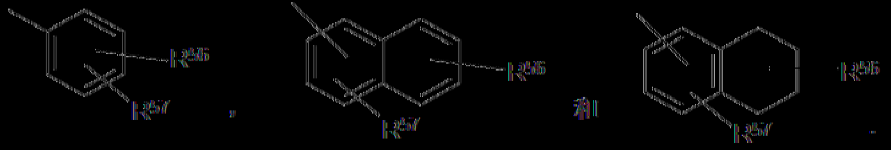
【0055】“烯基”是指具有從2至20個碳原子、一個或多個碳碳雙鍵並且沒有三鍵的直鏈或支鏈烴基基團（“$C_2$-$C_{20}$烯基”）。在一些實施方式中，烯基基團具有2至10個碳原子（“$C_2$-$C_{10}$烯基”）。在一些實施方式中，烯基基團具有2至8個碳原子（“$C_2$-$C_8$烯基”）。在一些實施方式中，烯基基團具有2至6個碳原子（“$C_2$-$C_6$烯基”）。在一些實施方式中，烯基基團具有2至5個碳原子（“$C_2$-$C_5$烯基”）。在一些實施方式中，烯基基團具有2至4個碳原子（“$C_2$-$C_4$烯基”）。在一些實施方式中，烯基基團具有2至3個碳原子（“$C_2$-$C_3$烯基”）。在一些實施方式中，烯基基團具有2個碳原子（“$C_2$烯基”）。一個或多個碳碳雙鍵可以是內部的（如在2-丁烯基中）或末端的（如在1-丁烯基中）。$C_2$-$C_4$烯基基團的實例包括乙烯基（$C_2$）、1-丙烯基（$C_3$）、2-丙烯基（$C_3$）、1-丁烯基（$C_4$）、2-丁烯基（$C_4$）、丁二烯基（$C_4$）等等。$C_2$-$C_6$烯基基團的實例包括上述的$C_{2-4}$烯基基團，以及戊烯基（$C_5$）、戊二烯基（$C_5$）、己烯基（$C_6$）等等。烯基的另外的實例包括庚烯基（$C_7$）、辛烯基（$C_8$）、辛三烯基（$C_8$）等等。烯基基團的每個例子可以獨立地被視情況取代（即未經取代的（“未經取代的烯基”）或被一個或多個取代基取代的（“取代的烯基”））；例如，如從1至5個取代基、1至3個取代基、或1個取代基。在某些實施方式中，烯基基團係未經取代的$C_{2-10}$烯基。在某些實施方式中，烯基基團係取代的$C_{2-6}$烯基。

【0056】“芳基”是指具有6-14個環碳原子的單環的或多環的（例如二環或三環）4n+2芳香族環系統（例如，在環陣列中具有共用的6、10

或14π個電子），並在芳香族的環系統中提供零個雜原子的基團（“C6-C14芳基”）。在一典型實施方式中，芳基基團具有六個環碳原子（“C6芳基”；例如苯基）。在一典型實施方式中，芳基基團具有十個環碳原子（“C10芳基”；*例如*，萘基，比如1-萘基和2-萘基）。在一典型實施方式中，芳基基具有十四個環碳原子（“C14芳基”；*例如*，蒽基）。芳基基團可以被描述為例如，C6-C10員芳基，其中術語“員”是指在該部分中的非氫環原子。芳基基團包括，但不限於苯基、萘基、茚基和四氫萘基。芳基基團的每個例子可以獨立地被視情況取代，即未經取代的（“未經取代的芳基”）或被一個或多個取代基取代的（“取代的芳基”）。在某典型實施方式中，芳基基團係未經取代的C6-C14芳基。在某典型實施方式中，芳基基團係取代的C6-C14芳基。

[0057] 在某典型實施方式中，芳基基團被一個或多個選自以下各項的基團取代：鹵素、C1-C8烷基、鹵代C1-C8烷基、鹵代氧基C1-C8烷基、氰基、羥基、烷氧基C1-C8烷基和胺基。

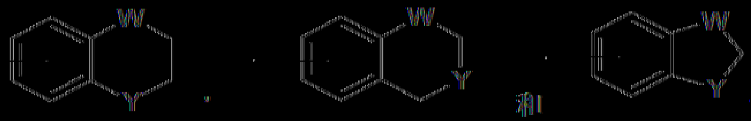
[0058] 代表性取代的芳基的實例包括以下各項



其中$R^{56}$和$R^{57}$中的一個可以是氫，並且$R^{56}$和$R^{57}$中的至少一個各自獨立地選自C1-C8烷基、鹵代C1-C8烷基、4員至10員雜環基、烷醯基、烷氧基C1-C8烷基、雜芳基氧基、烷基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、$NR^{58}COR^{59}$、$NR^{58}SOR^{59}$ $NR^{58}SO_2R^{59}$、C(O)O烷基、C(O)O芳基、$CONR^{58}R^{59}$、$CONR^{58}OR^{59}$、$NR^{58}R^{59}$、$SO_2NR^{58}R^{59}$、S-烷基、S(O)-烷基、$S(O)_2$-烷基、S-芳基、S(O)-芳基、$S(O_2)$-芳基；或$R^{56}$和$R^{57}$可以連

接以形成5至8個原子的環（飽和的或不飽和的），視情況含有一個或多個選自下組的雜原子：N、O或S。

[0059] 其他具有稠合的雜環基基團的代表性芳基基團包括以下各項：



其中每個W選自C(R$^{66}$)$_2$、NR$^{66}$、O、和S；並且每個Y選自羰基、NR$^{66}$、O、和S；並且R$^{66}$獨立地是氫、C$_1$-C$_8$烷基、C$_3$-C$_{10}$環烷基、4員至10員雜環基、C$_6$-C$_{10}$芳基和5員至10員雜芳基。

[0060] “芳基”和“雜芳基”單獨或作為另一個取代基的部分是指分別衍生自芳基和雜芳基的二價基團。雜芳基基團的非限制性實例包括吡啶基、嘧啶基、苯硫基、噻吩基、呋喃基、吲哚基、苯并噻二唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二噁唑基、硫雜萘基（thianaphthanyl）、吡咯并吡啶基、吲唑基、喹啉基（quinolinyl）、喹噁啉基、吡啶并吡啶基、喹唑啉基、苯并異噁唑基、咪唑并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯基、萘基、聯苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、噁二唑基、苯并咪唑基、異喹啉基、噻二唑基、三唑基、四唑基、苯并噻二唑基、異噻唑基、吡唑并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、苯并二唑基、苯并噁唑基或喹啉基（quinolyl）。以上實例可以是取代的或未經取代的，並且上述每個雜芳基實例的二價基團係雜芳基的非限制性實例。

[0061] “鹵代”或“鹵素”獨立地或作為另一個取代基的部分，除非另有說明，意指氟（F）、氯（Cl）、溴（Br）或碘（I）原子。術語

“鹵化物”自身或作為另一個取代基的部分是指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物原子。在某些實施方式中，鹵代基團係氟或氯。

【0062】 此外，術語如“鹵代烷基”是指包括單鹵代烷基和多鹵代烷基。例如，術語“鹵代-$C_1$-$C_6$烷基”包括但不限於氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等等。

【0063】 術語“雜烷基”自身或與另一個術語結合，除非另有說明，意指非環穩定的直鏈或支鏈或其組合，包括至少一個碳原子和至少一個選自下組的雜原子，該組由以下各項組成：O、N、P、Si和S，並且其中氮和硫原子可以視情況被氧化，並且氮雜原子可以視情況被季銨化。該一個或多個雜原子O、N、P、S和Si可以放置在雜烷基基團的任何內部位置上或在烷基基團附接至分子的其餘部分的位置上。示例性雜烷基基團包括，但不限於：$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2$、$-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$、$-O-CH_3$、以及$-O-CH_2-CH_3$。多達兩個或三個雜原子可以是連續的，例如像$-CH_2-NH-OCH_3$和$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。在列舉“雜烷基”的情況下，隨後列舉特定的雜烷基基團，如$-CH_2O$，$-NR^BR^C$等等，可以理解的是術語雜烷基和$-CH_2O$或$-NR^BR^C$不是冗餘的或互相排斥的。相反，為了更加清楚，列舉特定的雜烷基。因此，術語“雜烷基”在此不應被解釋為排除特定雜烷基基團如$-CH_2O$、$-NR^BR^C$等等。

【0064】 類似地，術語“雜伸烷基”其自身或作為另一個取代基的部分，除非另有說明，意指衍生自雜烷基的二價基團，由$-CH_2O-$和$-CH_2CH_2O-$作為示例但並不限於此。雜伸烷基基團可以被描述為例如，2

員至7員雜伸烷基，其中術語“員”是指在該部分中的非氫原子。對於雜伸烷基基團，雜原子也可以佔據鏈的任一個或兩個末端（例如，伸烷基氧基、伸烷基二氧基、伸烷基胺基、伸烷基二胺基等等）。還進一步，對於伸烷基和雜伸烷基連接基團，連接基團的取向不被連接基團的化學式所寫的方向所暗示。例如，化學式-$C(O)_2R'$-可以代表-$C(O)_2R'$-和-$R'C(O)_2$-二者。

【0065】 “雜芳基”是指具有環碳原子和1-4個提供在芳香族的環系統中的環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧和硫）的5員至10員單環的或二環4n+2芳香族的環系統（例如，在環陣列中具有共用的6或10個π電子）的基團（“5員至10員雜芳基”）。在含有一個或多個氮原子的雜芳基基團中，當化合價允許時，附接點可以是碳原子或氮原子。雜芳基二環環系統在一個或兩個環中可以包括一個或多個雜原子。如以上所定義的，“雜芳基”也包括其中該雜芳基環係與一個或多個芳基基團稠合的（其中附接點在芳基上或雜芳基環上）環系統，並在此類例子中，環成員的數目表示稠合的（芳基/雜芳基）環系統中環成員的數目。二環雜芳基基團（其中一個環不含雜原子（例如，吲哚基、喹啉基、咔唑基等等））的附接點可以在，*即*含有雜原子（例如2-吲哚基）的或不含有雜原子（例如5-吲哚基）的環上。雜芳基基團可以被描述為例如，6員至10員雜芳基，其中術語“員”是指在該部分中的非氫環原子。

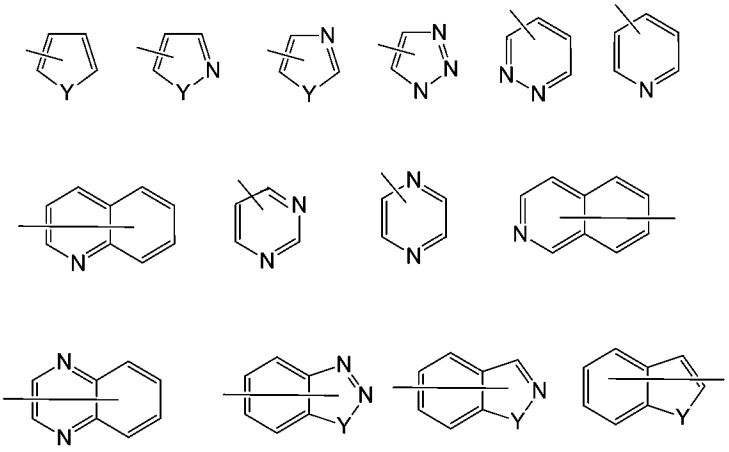
【0066】 在一些實施方式中，雜芳基基團是指具有環碳原子和提供在芳香族的環系統中的1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧和硫）的5員至10員芳香族的環系統（“5員至10員雜芳基”）。在一些實施方式中，雜芳基基團是指具有環碳原子和提供在芳香族的環系統中

的1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧和硫）的5員至8員芳香族的環系統（“5員至8員雜芳基”）。在一些實施方式中，雜芳基基團是指具有環碳原子和提供在芳香族的環系統中1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧和硫）的5員至6員芳香族的環系統（“5員至6員雜芳基”）。在一些實施方式中，5員至6員雜芳基具有選自氮、氧和硫的1-3個環雜原子。在一些實施方式中，5員至6員雜芳基具有選自氮、氧和硫的1-2個環雜原子。在一些實施方式中，5員至6員雜芳基具有選自氮、氧和硫的1個雜原子。雜芳基基團的每個例子可以獨立地被視情況取代，即未經取代的（“未經取代的雜芳基”）或被一個或多個取代基取代的（“取代的雜芳基”）。在某些實施方式中，雜芳基基團係未經取代的5員至14員雜芳基。在某些實施方式中，雜芳基基團係取代的5員至14員雜芳基。

【0067】含有一個雜原子的示例性5員雜芳基基團包括不限於吡咯基、呋喃基和苯硫基。含有兩個雜原子的示例性5員雜芳基基團包括但不限於咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基和異噻唑基。含有三個雜原子的示例性5員雜芳基基團包括但不限於三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四個雜原子的示例性5員雜芳基基團包括但不限於四唑基。含有一個雜原子的示例性6員雜芳基基團包括但不限於吡啶基。含有兩個雜原子的示例性6員雜芳基基團包括但不限於嗒咔基、嘧啶基和吡咔基。含有三個或四個雜原子的示例性6員雜芳基基團分別地包括但不限於三咔基和四咔基。含有一個雜原子的示例性7員雜芳基基團包括但不限於氮雜環庚三烯基、氧雜環庚三烯基和硫雜環庚三烯基。示例性5,6-二環雜芳基基團包括但不限於，吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并苯硫基、

異苯并苯硫基、苯并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚基以及嘌呤基。示例性6,6-二環雜芳基基團包括但不限於萘啶基、喋啶基、喹啉基、異喹啉基、□‡啉基、喹噁啉基、酞哄基和喹唑啉基。

【0068】代表性的雜芳基的實例包括以下化學式：



其中每個Y選自羰基、N、$NR^{65}$、O、以及S；並且$R^{65}$獨立地是氫、$C_1$-$C_8$烷基、$C_3$-$C_{10}$環烷基、4員至10員雜環基、$C_6$-$C_{10}$芳基以及5員至10員雜芳基。

【0069】“環烷基”是指具有從3至10個環碳原子的非芳香族環烴基（“$C_3$-$C_{10}$環烷基”）並在非芳香族的環系統中有零個雜原子。在一些實施方式中，環烷基基團具有3至8個環碳原子（“$C_3$-$C_8$環烷基”）。在一些實施方式中，環烷基基團具有3至6個環碳原子（“$C_3$-$C_6$環烷基”）。在一些實施方式中，環烷基基團具有3至6個環碳原子（“$C_3$-$C_6$環烷基”）。在一些實施方式中，環烷基基團具有5至10個環碳原子（“$C_5$-$C_{10}$環烷基”）。環烷基基團可以被描述為例如，$C_4$-$C_7$員環烷基，其中術語“員”是指在該部分中的非氫環原子。示例性$C_3$-$C_6$環烷基基團包括但不限於環丙基（$C_3$）、環丙烯基（$C_3$）、環丁基（$C_4$）、環丁

烯基（$C_4$）、環戊基（$C_5$）、環戊烯基（$C_5$）、環己基（$C_6$）、環己烯基（$C_6$）、環己二烯基（$C_6$）等等。示例性$C_3$-$C_8$環烷基基團包括但不限於上述的$C_3$-$C_6$環烷基基團以及環庚基（$C_7$）、環庚烯基（$C_7$）、環庚二烯基（$C_7$）、環庚三烯基（$C_7$）、環辛基（$C_8$）、環辛烯基（$C_8$）、立方烷基（$C_8$）、二環[1.1.1]戊烷基（$C_5$）、二環[2.2.2]辛烷基（$C_8$）、二環[2.1.1]己烷基（$C_6$）、二環[3.1.1]庚烷基（$C_7$）等等。示例性$C_3$-$C_{10}$環烷基基團包括但不限於上述的$C_3$-$C_8$環烷基基團以及環壬基（$C_9$）、環壬烯基（$C_9$）、環癸基（$C_{10}$）、環癸烯基（$C_{10}$）、八氫-1*H*-茚基（$C_9$）、十氫萘基（$C_{10}$）、螺[4.5]癸烷基（$C_{10}$）等等。如先前實例所描述，在某些實施方式中，環烷基基團係單環的（“單環的環烷基”）或含有稠合的、橋聯的或螺環系統如二環系統（“二環的環烷基”），並可以是飽和的或可以是部分不飽和的。“環烷基”也包括環系統，其中如以上所定義的環烷基環與一個或多個芳基基團稠合，其中附接點在環烷基環上，並在此類實例中，碳數繼續表示環烷基環系統中的碳數。環烷基基團的每個例子可以獨立地被視情況取代，即未經取代的（“未經取代的環烷基”）或被一個或多個取代基取代的（“取代的環烷基”）。在某些實施方式中，環烷基基團係未經取代的$C_3$-$C_{10}$環烷基。在某些實施方式中，環烷基基團係取代的$C_3$-$C_{10}$環烷基。

【0070】在一些實施方式中，“環烷基”係具有從3至10個環碳原子的單環的、飽和的環烷基基團（“$C_3$-$C_{10}$環烷基”）。在一些實施方式中，環烷基基團具有3至8個環碳原子（“$C_3$-$C_8$環烷基”）。在一些實施方式中，環烷基基團具有3至6個環碳原子（“$C_3$-$C_6$環烷基”）。在一些實施方式中，環烷基基團具有5至6個環碳原子（“$C_5$-$C_6$環烷基”）。在

一些實施方式中，環烷基基團具有5至10個環碳原子（“$C_5$-$C_{10}$環烷基”）。$C_5$-$C_6$環烷基基團的實例包括環戊基（$C_5$）和環己基（$C_5$）。$C_3$-$C_6$環烷基基團的實例包括上述的$C_5$-$C_6$環烷基基團以及環丙基（$C_3$）和環丁基（$C_4$）。$C_3$-$C_8$環烷基基團的實例包括上述的$C_3$-$C_6$環烷基基團以及環庚基（$C_7$）和環辛基（$C_8$）。除非另有規定，環烷基基團的每個例子獨立地未經取代（“未經取代的環烷基”）或被一個或多個取代基取代（“取代的環烷基”）。在某些實施方式中，環烷基基團係未經取代的$C_3$-$C_{10}$環烷基。在某些實施方式中，環烷基基團係取代的$C_3$-$C_{10}$環烷基。

【0071】“雜環基”或“雜環的”是指具有環碳原子和1至4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷以及矽）的3員至10員非芳香族環系統的基團（“3員至10員雜環基”）。在含有一個或多個氮原子的雜環基基團中，當化合價允許時，附接點可以是碳原子或氮原子。雜環基基團可以是單環的（“單環的雜環基”）或稠合的、橋聯的或螺環系統如二環系統（“二環的雜環基”），並可以是飽和的或可以是部分不飽和的。雜環基二環環系統在一個或兩個環中可以包括一個或多個雜原子。“雜環基”也包括如下環系統，其中如以上所定義的雜環基環與一個或多個環烷基基團稠合，其中附接點在環烷基上或雜環基環上，或者如下環系統，其中如以上所定義的雜環基環與一個或多個芳基或雜芳基基團稠合，其中附接點在雜環基環上，並在此類實例中，碳數繼續表示雜環基環系統中的碳數。雜環基基團可以被描述為例如3員至7員的雜環基，其中術語“員”是指在此部分中的非氫環原子，即碳、氮、氧、硫、硼、磷以及矽。雜環基的每個例子可以獨立地被視情況取代，即未經取代的（“未經取代的雜環基”）或被一個或多個取代基取代的（“取代的雜環基”）。

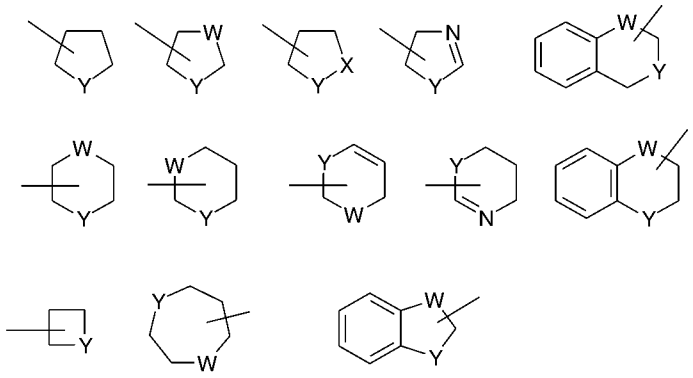
在某些實施方式中，雜環基基團係未經取代的3員至10員雜環基。在某些實施方式中，雜環基基團係取代的3員至10員雜環基。

【0072】在一些實施方式中，雜環基基團係具有環碳原子和1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧、硫，硼、磷和矽）的5員至10員非芳香族的環系統（“5員至10員雜環基”）。在一些實施方式中，雜環基基團係**具有**環碳原子和1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧和硫）的5員至8員非芳香族的環系統（“5員至8員雜環基”）。在一些實施方式中，雜環基基團係具有環碳原子和1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧和硫）的5員至6員非芳香族的環系統（“5員至6員雜環基”）。在一些實施方式中，5員至6員雜環基具有選自氮、氧和硫的1-3個環雜原子。在一些實施方式中，5員至6員雜環基具有選自氮、氧和硫的1-2個環雜原子。在一些實施方式中，5員至6員雜環基具有選自氮、氧和硫的一個環雜原子。

【0073】含有一個雜原子的示例性3員雜環基基團包括但不限於氮雜環丙烷基、環氧乙烷基、硫雜環丙烷基（thiorenyl）。含有一個雜原子的示例性4員雜環基基團包括但不限於氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基和硫雜環丁烷基。含有**一個**雜原子的示例性5員雜環基基團包括但不限於四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫苯硫基、二氫苯硫基、吡咯啶基、二氫吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有兩個雜原子的示例性5員雜環基基團包括但不限於二氧戊環基、氧雜硫戊環基、二硫戊環基和噁唑啶-2-酮。含有三個雜原子的示例性5員雜環基基團包括但不限於三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一個雜原子的示例性6員雜環基基團包括但不限於哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基和硫雜環己烷基。含有兩個雜原子的示例性6員

雜環基基團包括但不限於哌啉基、味啉基、二噻烷基、二噁呫基。含有兩個雜原子的示例性6員雜環基基團包括但不限於三啉烷基。含有一個雜原子的示例性7員雜環基基團包括但不限於氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基和硫雜環庚烷基。含有一個雜原子的示例性8員雜環基基團包括但不限於氮雜環辛烷基、氧雜環辛烷基和硫雜環辛烷基。稠合至$C_6$芳基環的示例性5員雜環基基團（在此也稱為5,6-二環雜環）包括但不限於二氫吲哚基、異二氫吲哚基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等等。稠合至芳基環的示例性6員雜環基基團（在此也稱為6,6-二環雜環）包括但不限於四氫喹啉基、四氫異喹啉基等等。

【0074】 雜環基基團的具體實例顯示在以下說明性實例中：



其中每個W選自$CR^{67}$、$C(R^{67})_2$、$NR^{67}$、O、以及S；並且每個Y選自$NR^{67}$、O、和S；並且$R^{67}$獨立地是氫、$C_1$-$C_8$烷基、$C_3$-$C_{10}$環烷基、4員至10員雜環基、$C_6$-$C_{10}$芳基以及5員至10員雜芳基。該等雜環基環可以視情況被一個或多個選自下組的基團取代，該組由以下各項組成：醯基、醯基胺基、醯基氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基胺基、胺基、取代的胺基、胺基羰基（*例如*，醯胺基）、胺基羰基胺基、胺基磺醯基、磺醯基胺基、芳基、芳基氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫醇、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O)$_2$-烷基以及-S(O)$_2$-芳基。取代基團包括羰基或硫代羰基，該等取代基團提

供例如內醯胺和脲衍生物。

【0075】“含氮的雜環基”基團意指含有至少一個氮原子的4員至7員非芳香族的環基團，例如但不限於味啉、哌啶（例如2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基）、吡咯啶（例如2-吡咯啶基和3-吡咯啶基）、氮雜環丁烷、吡咯啶酮、咪唑啉、咪唑啉酮、2-吡唑啉、吡唑烷、哌咁和N-烷基哌咁（如N-甲基哌咁）。具體的實例包括氮雜環丁烷、哌啶酮和哌咁酮。

【0076】“胺基”是指基團-$NR^{70}R^{71}$，其中$R^{70}$和$R^{71}$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_8$烷基、$C_3$-$C_{10}$環烷基、4員至10員的雜環基、$C_6$-$C_{10}$芳基以及5員至10員的雜芳基。在一些實施方式中，胺基是指$NH_2$。

【0077】“氰基”是指基團-CN。

【0078】“羥基”是指基團-OH。

【0079】如本文所定義的，烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基基團係視情況取代的（例如，“取代的”或“未經取代的”烷基、“取代的”或“未經取代的”烯基、“取代的”或“未經取代的”炔基、“取代的”或“未經取代的”環烷基、“取代的”或“未經取代的”雜環基、“取代的”或“未經取代的”芳基或者“取代的”或“未經取代的”雜芳基基團）。通常，術語“取代的”（無論是否在術語“視情況”之後）意指存在於基團中的至少一個氫（例如，碳原子或氮原子）被一個允許的取代基（例如在取代時產生穩定的化合物（例如，不能自發地藉由重排、環化、消除或其他反應進行轉化的化合物）的取代基）置換。除非另有指示，“取代的”基團在基團的一個或多個可取代的位置具有取代基，並且當在給定的結構中多於一個位置被取代時，在每個位置的取代基係相同的或不同的。術語“取代的”被考慮包括用有機化合物的所有允

許的取代基進行取代，如本文所述的任何導致形成穩定化合物的取代基。本發明考慮任何以及所有此類組成物，以便獲得穩定的化合物。出於本發明的目的，雜原子（如氮）可以具有氫取代基和/或本文描述的滿足雜原子價態並導致形成穩定部分的任何合適的取代基。

【0080】 可以將兩個或多個取代基視情況連接以形成芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基基團。此類所謂的成環取代基通常但不一定被發現附接至環狀基礎結構。在一個實施方式中，成環取代基附接至基礎結構的相鄰成員上。例如，兩個成環取代基附接至環狀基礎結構的相鄰成員上以產生稠合的環結構。在另一個實施方式中，成環取代基附接至基礎機構的單個成員上。例如，兩個成環取代基附接至環狀基礎結構的單個成員上以產生螺環結構。在又另一個實施方式中，成環取代基附接至基礎機構的非相鄰成員上。

【0081】 “平衡離子”或“陰離子平衡離子”係與陽離子季胺基團相關聯的、用以保持電中性的、帶負電荷的基團。示例性平衡離子包括鹵素離子（例如，$F^-$、$Cl^-$、$Br^-$、$I^-$）、$NO_3^-$、$ClO_4^-$、$OH^-$、$H_2PO_4^-$、$HSO_4^-$、磺酸鹽離子（*例如*甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、10-樟腦磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、萘-1-磺酸-5-磺酸鹽、乙烷-1-磺酸-2-磺酸鹽等等）和羧酸離子（例如，乙酸鹽、醋酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、甘油酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、乙醇酸鹽等等）。

【0082】 術語“藥學上可接受的鹽”意指包括用相對無毒的酸或鹼製備的活性**化合物**的鹽，這取決於本文所述化合物上發現的具體取代基。當本發明的化合物含有相對酸性的官能團時，可以藉由將此類化合物的中性形式與足量的所希望的鹼（純的或在合適的惰性溶劑中）接觸來獲得鹼

加成鹽。藥學上可接受的鹼加成鹽的實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、銨鹽、有機胺基鹽或鎂鹽或類似的鹽。當本發明的化合物含有相對鹼性的官能團時，可以藉由將此類化合物的中性形式與足量的所希望的酸（純的或在合適的惰性溶劑中）接觸來獲得酸加成鹽。藥學上可接受的酸加成鹽的實例包括衍生自無機酸像鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸等的那些，以及衍生自相對無毒的有機酸像乙酸、丙酸、異丁酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富馬酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸等等的那些。還包括胺基酸如精胺酸等等的鹽，以及像葡糖醛酸或半乳糖酸等等有機酸的鹽（參見例如，Berge等人，*Journal of Pharmaceutical Science* [藥物科學雜誌] 66：1-19（1977））。本發明的某些具體化合物含有允許化合物轉化為鹼加成鹽或酸加成鹽之一的鹼性和酸性官能團兩者。熟習該項技術者已知的其他藥學上可接受的載體對於本發明係適合的。鹽傾向於更易溶於相應游離鹼形式的水性或其他質子溶劑中。在其他情況下，該製劑可以是在第一緩衝液（例如在1 mM-50 mM組胺酸、0.1%-2%蔗糖、2%-7%甘露醇，在4.5至5.5的pH範圍內）中的凍乾粉末，將其在使用前與第二緩衝液組合。

【0083】 因此，本發明的化合物可以作為鹽存在，如與藥學上可接受的酸。本發明包括此類鹽。此類鹽的實例包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、馬來酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽（例如(+)-酒石酸鹽、(-)-酒石酸鹽或包括外消旋混合物的其混合物）、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽和與胺基酸（如穀胺酸）的鹽。可以藉由熟習該項技術者已知的方法製備該等鹽。

【0084】 化合物的中性形式較佳的是藉由將鹽與鹼或酸接觸並以常規方式分離母體化合物再生。化合物的母體形式與各種鹽形式在某些物理性質方面不同，例如在極性溶劑中的溶解度。

【0085】 除了鹽形式之外，本發明還提供了前藥形式的化合物。本文所述化合物的前藥係那些在生理條件下容易發生化學變化以提供本發明化合物的化合物。此外，前藥可以藉由化學或生物化學方法在離體環境中轉化為本發明的化合物。例如，當將前藥放置在具有合適的酶或化學試劑的透皮貼劑儲存器中時，前藥可以緩慢地轉化為本發明的化合物。

【0086】 本發明的某些化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式存在，包括水合形式。通常，溶劑化形式等效於非溶劑化形式，並涵蓋在本發明的範圍內。本發明的某些化合物可以多種結晶或無定形形式存在。通常，所有物理形式對於本發明預期的用途係等同的，並旨在落入本發明的範圍內。

【0087】 如在此使用的，術語“鹽”是指本發明方法中使用的化合物的酸或鹼形式的鹽。可接受的鹽的說明性實例係無機酸（鹽酸、氫溴酸、磷酸等等）鹽、有機酸（乙酸、丙酸、穀胺酸、檸檬酸等等）鹽、季銨（碘甲烷、碘乙烷等等）鹽。

【0088】 本發明的某些化合物具有不對稱碳原子（光學或手性中心）或雙鍵；就絕對立體化學而言，胺基酸的對映體、外消旋體、非對映體、互變異構物、幾何異構物、立體異構物形式可以定義為(R)-或(S)-或(D)-或(L)-，並且各個異構物涵蓋在本發明的範圍內。本發明的化合物不包括本領域已知的過於不穩定以致於不能合成和/或分離的那些化合物。本發明意指包括處於外消旋和光學純的形式的化合物。可以使用手性合成

子或手性試劑來製備光學活性(R)-和(S)-、或(D)-和(L)-異構物，或使用常規技術來進行拆分。當本文描述的該等化合物含有烯鍵或其他幾何不對稱中心時，並且除非另外指明，其旨在包括E和Z幾何異構物兩者的化合物。

【0089】 如在此使用的，術語“異構物”是指具有相同數目和種類的原子的化合物，並且因此具有相同的分子量，但在關於結構安排或原子構型方面不同。

【0090】 如在此使用的術語“互變異構物”是指平衡地存在並且易於從一種異構形式轉化成另一種形式的化合物的兩個或更多個結構異構物之一。

【0091】 對於熟習該項技術者顯而易見的是，本發明的某些化合物可以按互變異構形式存在，該等化合物的所有的此類互變異構形式處於在本發明的範圍內。

【0092】 術語“治療”（“treating”或“treatment”）是指在治療或改善損傷、疾病、病狀或病症中成功的任何指標，該等指標包括任何主觀參數如症狀的減輕；緩和；退化或使患者的損傷、病狀或病症更能忍受；衰退或下降的速率減小；使衰退的最終點不那麼虛弱；改善患者的生理或精神健康。症狀的治療或改善可以基於客觀或主觀參數；包括身體檢查、神經精神檢查和/或精神評估的結果。例如，本文中的某些方法治療癌症（例如胰腺癌、乳腺癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞的癌症）、神經退行性疾病（例如阿茲海默症、帕金森病、額顳失智）、腦白質病變（例如，消失的白質疾病、具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調）術後認知功能障礙、創傷性腦損傷、智力障礙綜合症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、

代謝疾病，或者與eIF2B或信號轉導或信號傳導途徑（包括ISR和減少的eIF2途徑活性）中的組分功能受損有關的疾病或障礙。例如本文中的某些方法藉由減少或降低或預防癌症的發生、生長、轉移或發展來治療癌症或減輕癌症的症狀；藉由改善精神健康、增加心理功能、減緩心理功能的下降、減少失智、延緩失智發病、提高認知能力、減少認知能力的喪失、改善記憶力、減輕記憶力的退化、減輕神經退行性病變的症狀、或延長生存期來治療神經退行性病變；藉由減少消失的白質疾病的症狀或減少白質的損失、或減少髓磷脂的損失、或增加髓磷脂的量、或增加白質的量來治療消失的白質疾病；藉由減輕具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調的症狀或增加髓磷脂水平或減少髓磷脂的損失來治療具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調；藉由減輕智力障礙綜合症的症狀來治療智力障礙綜合症，藉由治療炎性疾病的症狀來治療炎性疾病；藉由治療肌肉骨骼疾病的症狀來治療肌肉骨骼疾病；或藉由治療代謝疾病的症狀來治療代謝疾病。本文描述的疾病、障礙或病症例如癌症、神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或者與eIF2B或信號傳導途徑（包括eIF2途徑、eIF2α磷酸化或ISR途徑）中的組分功能受損有關的病症或疾病的症狀係已知的或可以由熟習該項技術者確定。術語“治療”及其詞形變化形式包括損傷、病狀、病症或疾病的預防（例如預防本文描述的疾病、障礙或病症的一個或多個症狀的發展）。

【0093】 “有效量”係足以實現所述目的的量（例如，實現其施用的效果，治療**疾病**，降低酶活性，增加酶活性或減少疾病或病症的一個或多個症狀）。“有效量”的一個實例係足以有利於治療、預防或減輕疾病的一種或多種症狀的量，也可以稱為“治療有效量”。藥物的“預防有效

量”係當對受試者給藥時將具有預期的預防效果的藥物的量，例如預防或延遲損傷、疾病、病狀或病症的發作（或再發生），或減少損傷、疾病、病狀或病症或其症狀發生（或再發生）的可能性。完整的預防效果不一定藉由一個劑量的給藥而出現，而是可以僅在一系列劑量的給藥之後出現。因此，可按一次或多次給藥的形式給予預防有效量。準確量依賴於治療的目的並將可以由熟習該項技術者使用已知的技術進行確認（參見例如，Lieberman，*Pharmaceutical Dosage Forms* [藥物劑型]（第1-3卷，1992）；Lloyd，*The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* [藥物合成的領域、科學與技術]（1999）；Pickar，*Dosage Calculations* [劑量計算]（1999）；和*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* [雷明頓：藥物的科學與實踐]，第20版，2003，Gennaro編輯，利平科特威廉姆斯&威爾金斯出版社（Lippincott, Williams & Wilkins））。

【0094】一種或多種症狀（以及此短語的語法等效物）的“減少”意指降低一種或多種症狀的嚴重性或頻率，或者消除一種或多種症狀。

【0095】在上下文中，在與疾病（例如，本文描述的疾病或障礙，例如癌症、神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或者與eIF2B或信號傳導途徑（包括eIF2途徑、eIF2α磷酸化或ISR途徑）中的組分功能受損有關的疾病或障礙）相關的物質或物質活性或功能中，術語“相關的”或“與……相關的”意指疾病係由（全部或部分）或疾病的症狀係由（全部或部分）物質或物質活性或功能引起的。例如，與eIF2B功能受損相關的疾病或病症的症狀可以是由eIF2B活性的減小（例如減小eIF2B活性或水平，磷酸化的eIF2α的eIF2α磷酸化或活性的增

加，或者減少eIF2活性或者增加磷酸化的eIF2α信號轉導或ISR信號途徑）導致（完整的或部分的）的症狀。如在此使用的，所描述的與疾病相關的，如果係致病因子，可以是治療疾病的靶標。例如，與增加的eIF2活性或eIF2途徑活性相關的疾病可以用有效增加eIF2或eIF2途徑的水平或活性或者減小磷酸化的eIF2α活性或ISR途徑的試劑（例如本文描述的化合物）進行治療。例如，與磷酸化的eIF2α相關的疾病可以用有效減少磷酸化的eIF2α的水平或活性的試劑（例如本文描述的化合物）或者下游組分或者磷酸化的eIF2α的效應物進行治療。例如，與eIF2α相關的疾病可以用有效增加eIF2α的水平或活性的試劑（例如本文描述的化合物）或者下游組分或者eIF2α的效應物進行治療。

【0096】 根據其簡單普通的含義使用的“對照”或“對照實驗”是指在實驗中，除**忽略**該實驗的程式、試劑或變數以外，將該實驗的受試者或試劑按平行實驗進行處理。在某些情況下，對照被用作評估實驗效果的比較標準。

【0097】 根據其簡單普通的含義使用的“接觸”是指允許至少兩種不同的物質（例如包括生物分子或細胞的化學化合物）變得足夠接近來進行反應、相互作用或物理接觸的過程。然而，應當理解的是，可以從所添加的試劑之間的反應或從一種或多種可以在反應混合物中產生的添加試劑的中間體中直接產生該所得反應產物。術語“接觸”可以包括允許兩種物質進行反應、相互作用或物理接觸，其中該兩種物質可以是如本文所述的化合物以及蛋白質或酶（例如eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分）。在一些實施方式中，接觸包括允許本文所述的化合物與參與信號傳導途徑（例如eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分）的蛋白質或

酶相互作用。

【0098】如本文所定義的，術語“抑制（inhibition、inhibit、inhibiting等等）”關於蛋白質-抑制劑（例如拮抗劑）的相互作用表示，相對於在不存在該抑制劑的情況下蛋白質的活性或功能，負面地影響（例如降低）蛋白質的活性或功能。在一些實施方式中，抑制是指疾病或疾病的症狀的減少。在一些實施方式中，抑制是指信號轉導途徑或信號傳導途徑的活性的降低。因此，抑制包括，至少部分地、部分地或完全地阻斷刺激、減少、預防、或延遲啟動、或滅活、脫敏、或下調信號轉導或酶活性或蛋白質的量。在一些實施方式中，抑制是指信號轉導途徑或信號傳導途徑（例如，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑、由eIF2α磷酸化啟動的途徑、或ISR途徑的組分）的活性的降低。因此，抑制可以包括，至少部分地、部分地或完全地減少刺激、減少或降低啟動、或滅活、脫敏、或下調信號轉導或酶活性或在疾病（例如，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分，其各自與癌症、神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、或代謝疾病相關）中增加的蛋白質的量。抑制可以包括，至少部分地、部分地或完全地減少刺激、減少或降低啟動、或滅活、脫敏、或下調信號轉導或酶活性或蛋白質（例如，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分）的量，該蛋白質可以調節另一種蛋白質的水平或提高細胞存活（例如，相對於非疾病對照，磷酸化的eIF2α途徑活性的降低可以提高可能具有或不具有磷酸化的eIF2α途徑活性的細胞中的細胞存活，或相對於非疾病對照，eIF2α途徑活性的降低可以提高可能具有或不具有eIF2α途徑活性的細胞中的細胞存活）。

【0099】如本文所定義的，術語“啟動（activation、activate、

activating等等）”關於蛋白質-啟動劑（例如，激動劑）的相互作用表示，相對於在不存在該啟動劑（例如，本文所述的化合物）的情況下的蛋白質的活性或功能，正面地影響（例如，增加）蛋白質（例如，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分）的活性或功能。在一些實施方式中，啟動是指信號轉導途徑或信號傳導途徑（例如，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分）的活性的增加。因此，啟動可以包括，至少部分地、部分地或完全地增加刺激、增加或能夠啟動、或活化、致敏、或上調信號轉導或酶活性或在疾病（例如，與癌症、神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、或代謝疾病相關的eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的水平）中減少的蛋白質的量。啟動可以包括，至少部分地、部分地或完全地增加刺激、增加或能夠啟動、或活化、致敏、或上調信號轉導或酶活性或蛋白質（例如，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分）的量，該蛋白質可以調節另一種蛋白質的水平或增加細胞存活（例如，相對於非疾病對照，eIF2α活性的增加可以提高可能具有或不具有eIF2α活性降低的細胞內的細胞存活）。

【0100】術語“調節”是指靶分子的水平或靶分子的功能的增加或降低。在一些實施方式中，調整eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分可以導致與eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分相關的疾病（例如，**癌症**、神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、或代謝疾病）或並非由eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分導致，但受益於eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的調整（例如，降低eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑的組分的水平或活性的水平）的疾病的一種或多種症狀的嚴重性降低。

【0101】如在此使用的術語“調節劑”是指靶分子的水平或靶分子的功能的調整（例如，增加或降低）。在實施方式中，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的調節劑係抗癌劑。在實施方式中，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的調節劑係神經保護劑。在實施方式中，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的調節劑係記憶增強劑。在實施方式中，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的調節劑係記憶增強劑（例如，長時記憶增強劑）。在實施方式中，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的調節劑係抗炎劑。在一些實施方式中，eIF2B、eIF2α、或eIF2途徑或ISR途徑的組分的調節劑係鎮痛劑。

【0102】“患者”或“對其有需要的受試者”是指患有或易於發生疾病或病症的生物體，其可藉由給予本文提供的化合物或藥物組成物來進行治療。非限制性實例包括人，其他哺乳動物（牛、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、綿羊、奶牛、鹿）以及其他非哺乳動物。在一些實施方式中，患者係人類。在一些實施方式中，患者係家畜。在一些實施方式中，患者係狗。在一些實施方式中，患者係鸚鵡。在一些實施方式中，患者係牲畜。在一些實施方式中，患者係哺乳動物。在一些實施方式中，患者係貓。在一些實施方式中，患者係馬。在一些實施方式中，患者係牛。在一些實施方式中，患者係犬。在一些實施方式中，患者係貓科動物。在一些實施方式中，患者係猿。在一些實施方式中，患者係猴。在一些實施方式中，患者係小鼠。在一些實施方式中，患者係實驗用動物。在一些實施方式中，患者係大鼠。在一些實施方式中，患者係倉鼠。在一些實施方式中，患者係測試動物。在一些實施方式中，患者係新生的動物。在一些實

施方式中，患者係新生的人類。在一些實施方式中，患者係新生的哺乳動物。在一些實施方式中，患者係年老的動物。在一些實施方式中，患者係年老的人類。在一些實施方式中，患者係年老的哺乳動物。在一些實施方式中，患者係老年患者。

【0103】“疾病”、“障礙”或“病症”是指能夠用本文提供的化合物、藥物組成物或方法進行治療的患者或受試者的身體狀況或健康狀況。在一些實施方式中，本文描述的化合物和方法包括減少或消除疾病、障礙或病症的一種或多種症狀，例如，藉由給予具有化學式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽來進行。

【0104】如在此使用的術語“信號傳導途徑”是指細胞和任選的細胞外組分（例如蛋白質、核酸、小分子、離子、脂質）之間的一系列相互作用，該等相互作用將一種組分的變化傳遞給一種或多種其他組分，該等其他組分反過來可以將變化傳遞給另外的組分，該變化視情況傳播給其他信號傳導途徑組分。

【0105】“藥學上可接受的賦形劑”和“藥學上可接受的載體”是指有助於向受試者給予活性試劑和給予由受試者吸收的物質，並且可以包括在本發明的該等組成物中，不會對該患者造成顯著的不良毒理作用。藥學上可接受的賦形劑的非限制性實例包括水、NaCl、生理鹽水溶液、乳酸林格氏液、標準蔗糖、標準葡萄糖、黏合劑、填充劑、崩散劑、潤滑劑、包衣、甜味劑、香料、鹽溶液（如林格氏溶液）、醇、油、明膠、碳水化合物（如乳糖、直鏈澱粉或澱粉）、脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶和顏料等等。可以對此類製劑進行滅菌並且必要時與助劑（例如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、用於影響滲透壓的鹽、緩衝

劑、著色物質、和/或芳香族物質等等）進行混合，該等助劑不與本發明的該等化合物發生有害的反應。熟習該項技術者將認識到，其他藥物賦形劑在本發明中是有用的。

【0106】術語“製劑”旨在包括該活性化合物與作為載體提供膠囊的封裝材料的配製物，其中具有或不具有其他載體的活性組分被載體包圍，所述載體因此與其結合。類似地，包括扁囊劑（扁囊劑）和錠劑。片劑、粉劑、膠囊劑、丸劑、扁囊劑和錠劑可以用作適用於口服給藥的固體劑型。

【0107】如在此使用的，術語“給予”意指向受試者口服給予、作為栓劑給予、局部接觸、靜脈內給予、腸胃外給予、腹膜內給予、肌內給予、病灶內給予、鞘內給予、顱內給予、鼻內給予、或皮下給予、或植入緩釋裝置（例如，微型滲透泵）給予。藉由任何途徑給藥，包括腸胃外和經黏膜（例如，經頰、舌下、齶、牙齦、鼻、陰道、直腸或經皮）。腸胃外給予包括，例如靜脈內、肌內、動脈內、皮內、皮下、腹膜內、心室內和顱內。其他遞送模式包括，但不限於使用脂質體配製物、靜脈輸注、透皮貼劑等。“共同給予”意指在一種或多種另外的治療劑（例如抗癌劑，化學治療劑或用於神經退行性疾病的治療劑）給予的同時、之前或之後給予本文所述的組成物。可以向該患者單獨給予或可以共同給予本發明的化合物。共同給予意指包括將組成物單獨地或組合地（多於一種化合物或試劑）同時給予或順序給予。因此，當希望時，該等製劑還可以與其他活性物質組合（例如用於減少代謝性降解）。

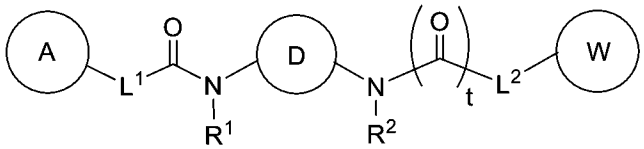
【0108】如在此使用的術語“eIF2B”是指雜五聚體真核生物翻譯起始因子2B。eIF2B由以下五種亞基組成：eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、

eIF2B4和**eIF2B5**。eIF2B1是指與Entrez基因1967、OMIM 606686、Uniprot Q14232、和/或RefSeq（蛋白質）NP_001405相關的蛋白質。eIF2B2是指與Entrez基因8892、OMIM 606454、Uniprot P49770、和/或RefSeq（蛋白質）NP_055054相關的蛋白質。eIF2B3是指與Entrez基因8891、OMIM 606273、Uniprot Q9NR50、和/或RefSeq（蛋白質）NP_065098相關的蛋白質。eIF2B4是指與Entrez基因8890、OMIM 606687、Uniprot Q9UI10、和/或RefSeq（蛋白質）NP_751945相關的蛋白質。eIF2B5是指與Entrez基因8893、OMIM 603945、Uniprot Q13144、和/或RefSeq（蛋白質）NP_003898相關的蛋白質。

【0109】術語“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2α”係可互換的，並且是指蛋白質“真核生物翻譯起始因子2α亞基eIF2S1”。在實施方式中，“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2α”是指人類蛋白質。包括在術語“**eIF2alpha**”、“eIF2a”或“eIF2α”中的是蛋白質的野生型和突變形式。在實施方式中，“eIF2alpha”、“eIF2a”或“eIF2α”是指與Entrez基因1965、OMIM 603907、UniProt P05198、和/或RefSeq（蛋白質）NP_004085相關的蛋白質。在實施方式中，上面的參考數字是指在本申請的提交日期之前已知的蛋白質和相關的核酸。

## 化合物

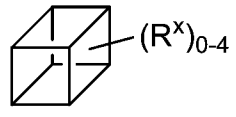
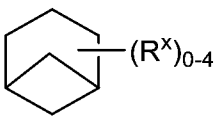
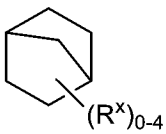
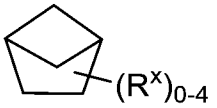
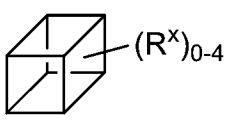
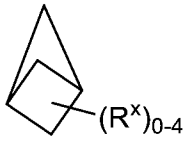
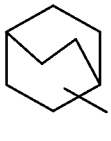
【0110】在一個方面中，本發明的特徵在於具有化學式 (I) 之化合物：

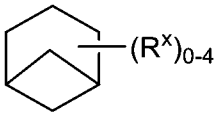
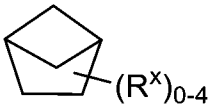
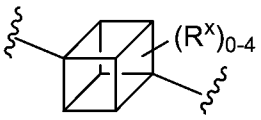
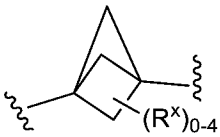
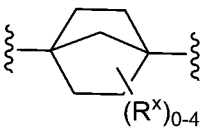
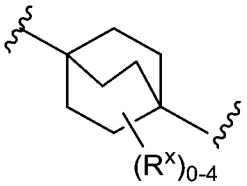
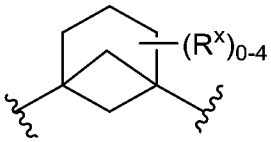
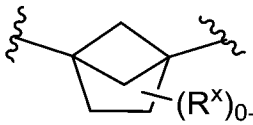
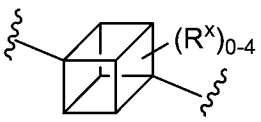
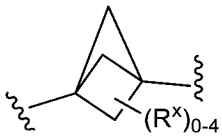
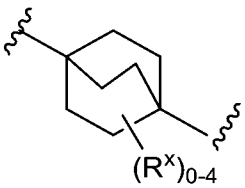
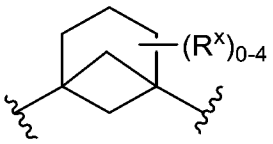
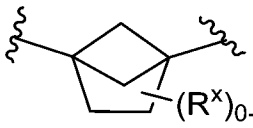
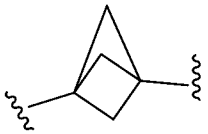



化學式 (I)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中D係橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基、或立方烷基，其中每個橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基、或立方烷基視情況被1-4個$R^X$基團取代；$L^1$和$L^2$各自獨立地是$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基，其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個$R^X$取代；$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基；A和W各自獨立地是苯基或5員至6員的雜芳基，其中每個苯基或5員至6員的雜芳基視情況被1-5個$R^Y$取代；每個$R^X$獨立地選自由以下各項組成之群組：$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$-SR^E$、$-S(O)R^D$、$-S(O)_2R^D$、$-OS(O)R^D$、$-OS(O)_2R^D$、以及5員至6員的雜芳基；每個$R^Y$獨立地選自由以下各項組成之群組：氫、$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)R^D$、$-S(O)_2R^D$、以及$G^1$；或在相鄰原子上的2個$R^Y$基團與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、雜環基環、芳基環、或雜芳基環；每個$G^1$獨立地是$C_3$-$C_6$環烷基、4員至7員的雜環基、芳基或5員至6員的雜芳基，其中每個$C_3$-$C_6$環烷基、4員至7員的雜環基、芳基或5員至6員的雜芳基視情況被1-3個$R^Z$取代；每個$R^Z$獨立地選自由以下各項組成之群組：$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、-

$OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、以及$-S(O)_2R^D$；每個$R^A$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、或$-C(O)OR^D$；每個$R^B$和$R^C$獨立地是氫或$C_1$-$C_6$烷基；或$R^B$和 $R^C$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-3個$R^Z$取代的3員至7員的雜環基環；每個$R^D$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、2員至7員的雜烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基，其中每個$C_1$-$C_6$烷基、2員至7員的雜烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基視情況被1-5個$R^G$取代；每個$R^E$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基；每個$R^F$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、或鹵素；每個$R^G$獨立地是芳基或5員至6員的雜芳基，其中每個芳基或5員至6員的雜芳基視情況被1-5個$R^H$取代；每個$R^H$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基；m係1、3或5；並且t係0或1。

【0111】在一些實施方式中，D係橋聯的單環的環烷基或立方烷基，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代。在一些實施方式中，D係橋聯的4員至6員的單環的環烷基或立方烷基，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代。在一些實施方式中，D選自立方烷、二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.1]庚烷、二環[2.2.2]辛烷、二環[2.1.1]己烷、或二環[3.1.1]庚烷，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代。在一些實施方式中，D選自立方烷、二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷、二環[2.1.1]己烷、或二環[3.1.1]庚烷，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代。在一些實施方式中，D選自：  、  、  、  、  、或  。在一些實施方式中，D選自：  、  、  、

 、或  。在一些實施方式中，D選自：  、  、  、  、  、或  。在一些實施方式中，D選自：  、  、  、  、或  。在一些實施方式中，D被1個$R^X$取代。在一些實施方式中，$R^X$係$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$OS(O)_2R^D$、$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-C(O)OH、$NR^BR^C$、或5員至6員的雜芳基（例如，$CH_3$、側氧基、氟、OH、$OCH_3$、$NH_2$、$N(CH_3)_2$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、$OC(O)R^D$、噁二唑基、或四唑基）。在一些實施方式中，$R^X$係側氧基、-$OR^A$、或$NR^BR^C$（例如，側氧基、OH、$OCH_3$、$N(CH_3)_2$、或$OC(O)R^D$）。在一些實施方式中，D被0個$R^X$取代。在一些實施方式中，D係  。

【0112】在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$中的至少一個獨立地是視情況被1-5個$R^X$取代的2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$兩者獨立地是視情況被1-5個$R^X$取代的2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$中的一個獨立地是$C_1$-$C_6$伸烷基或$C_2$-$C_6$伸烯基，並且$L^1$和$L^2$中的另一個獨立地是2員至7員的雜伸烷基，並且其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-

$C_6$伸烯基、和2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$兩者係$C_1$-$C_6$伸烷基或$C_2$-$C_6$伸烯基，並且其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基和$C_2$-$C_6$伸烯基視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-C(O)$R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、$CH_2OH$、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-C(O)$R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，每個$L^1$和$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、NH-*、$S(O)_2CH$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。在一些實施方式中，每個$L^1$和$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。在一些實施方式中，$L^1$獨立地選自$CH_2O$-*和CH=CH-*，$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、NH-*、$S(O)_2CH2$-*、$S(O)_2CH_2CH_2O$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。在一些實施方式中，$L^1$

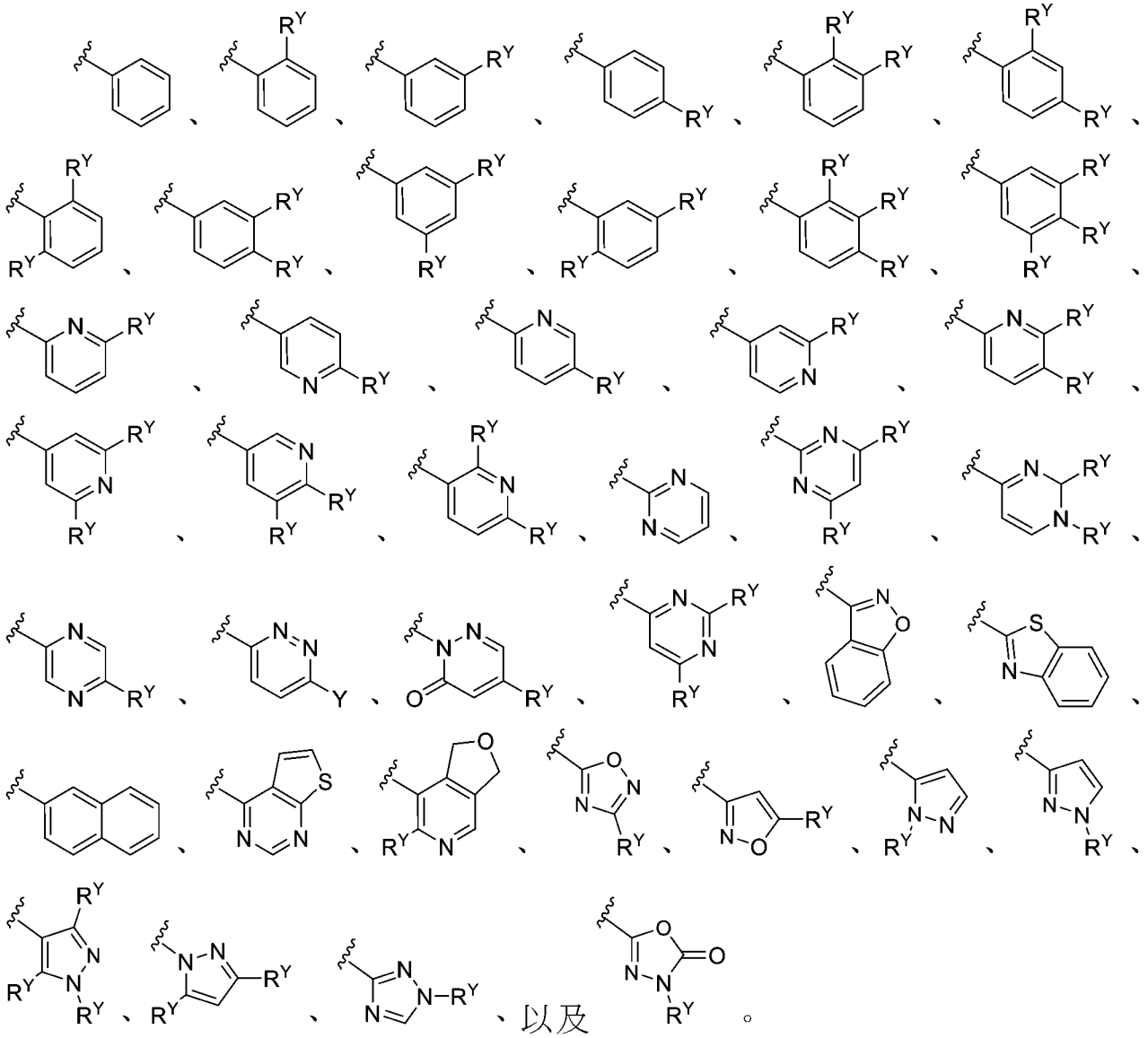
係$CH_2O$-*，$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。

【0113】在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

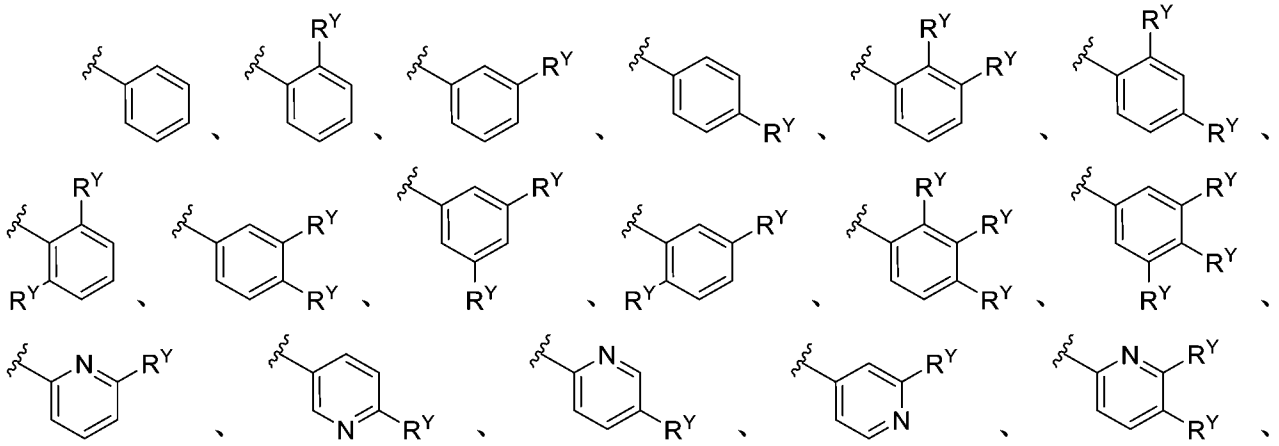
【0114】在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫。

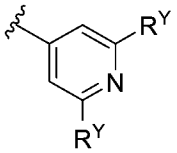
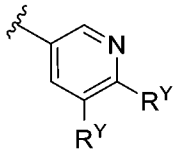
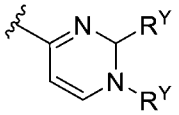
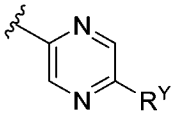
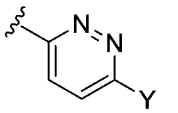
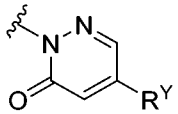
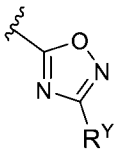
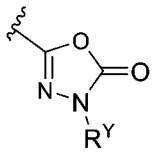
【0115】在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或雜芳基。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個**$R^Y$**基團取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、吡咑基、嗒咑基、嗒咑酮

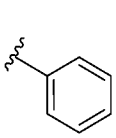
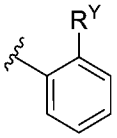
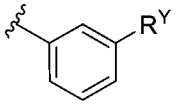
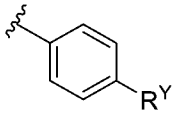
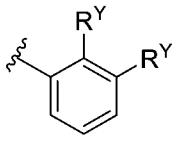
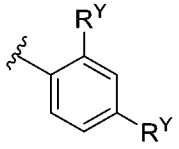
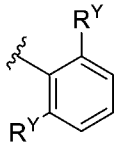
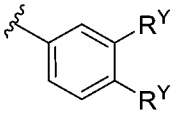
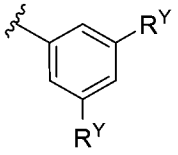
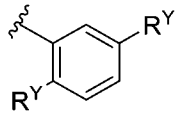
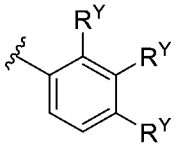
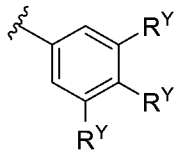
基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$基團取代。在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：

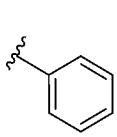
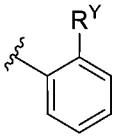
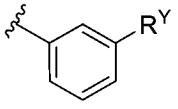
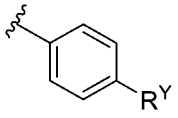
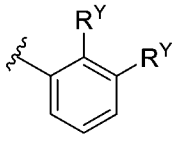
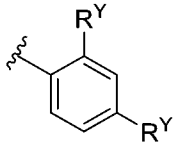
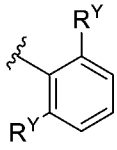
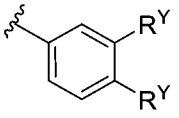
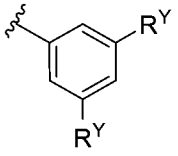
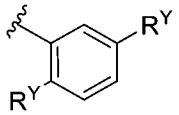
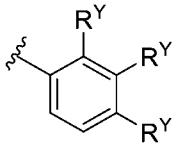
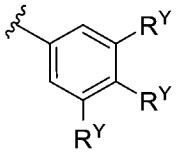
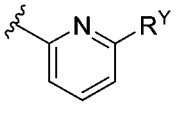


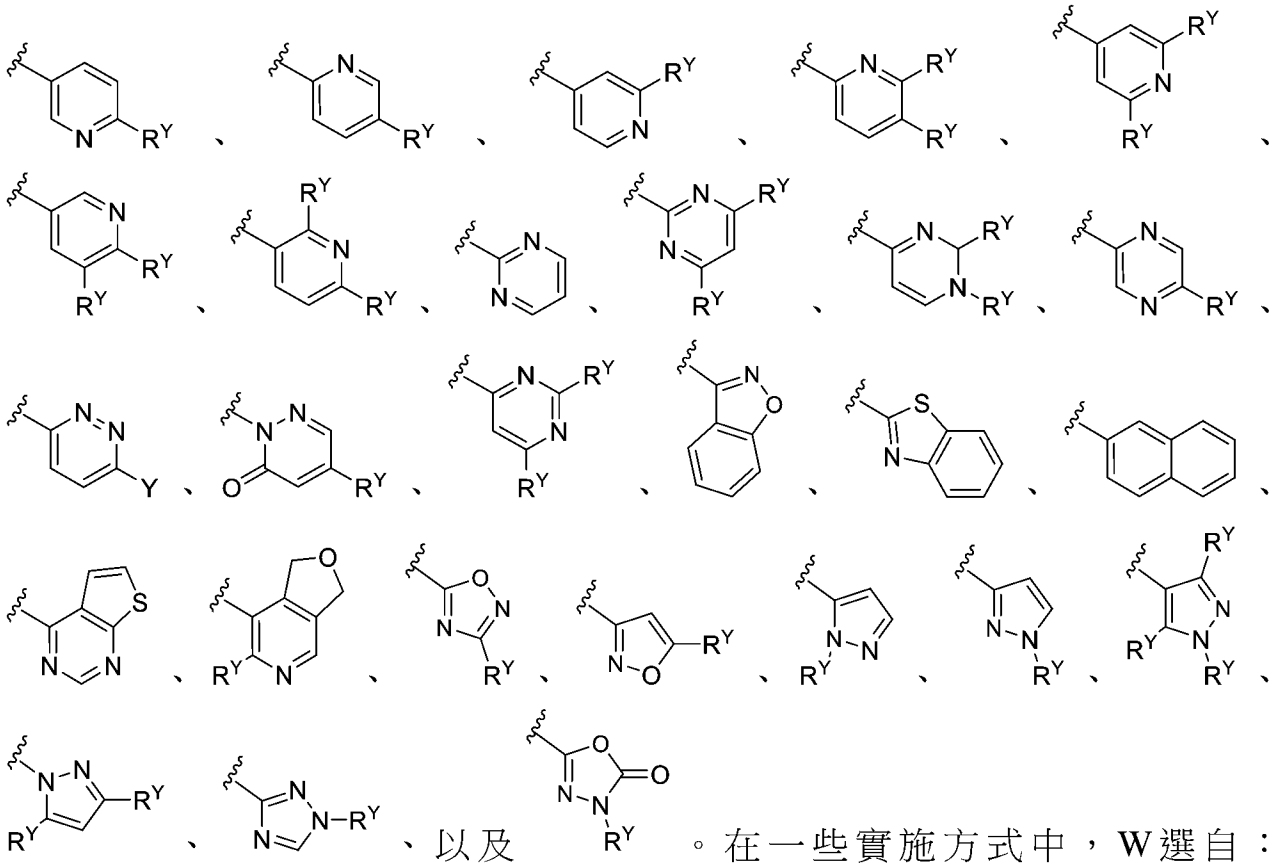
【0116】在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：



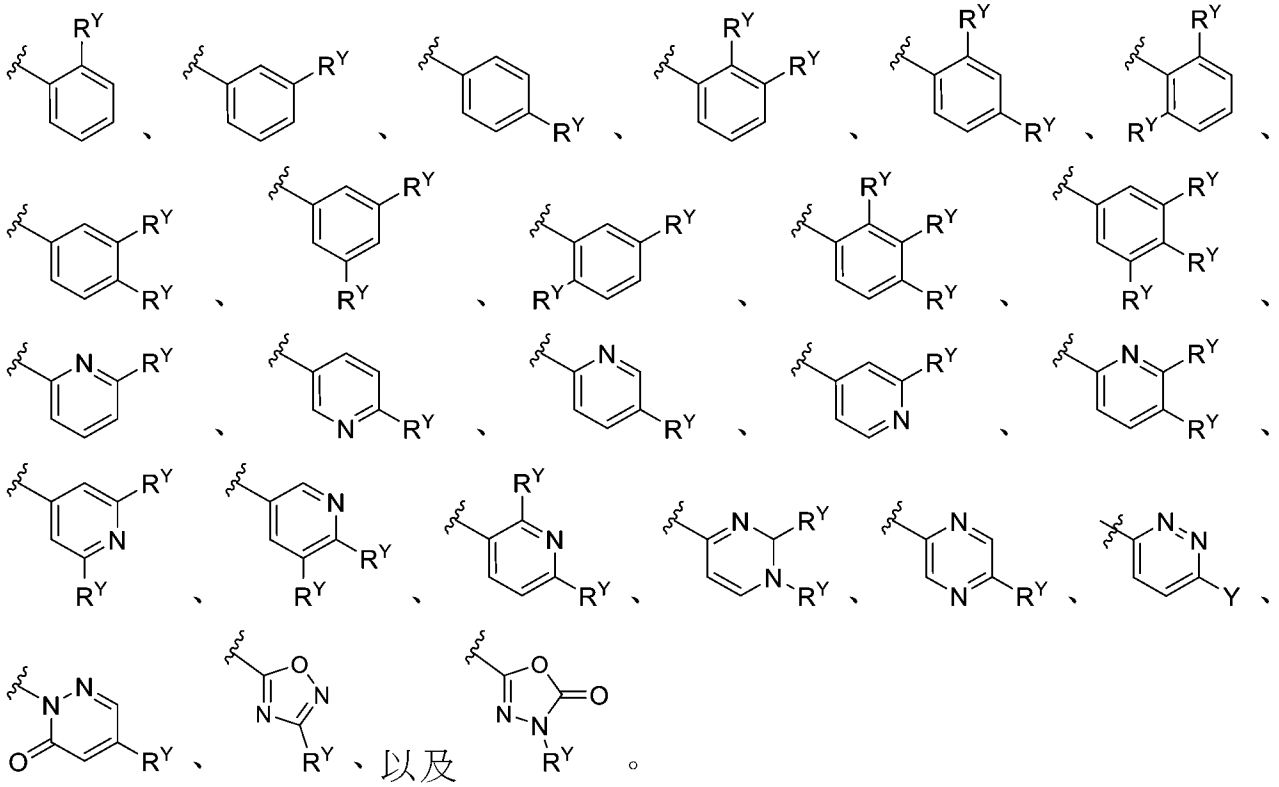
 、  、  、  、  、  、  、  、  、以及。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基或雜芳基，每個A和W視情況被1-5個$R^Y$取代，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基、吡啶基、吡啡基、嗒啡基、嗒啡酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$取代。

【0117】在一些實施方式中，A選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、以及。

【0118】在一些實施方式中，W選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、



。在一些實施方式中，W選自：



。

【0119】在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是環丙基、苯基、氯、氟、碘、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$C(CH_3)_2OH$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCF_3$、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、

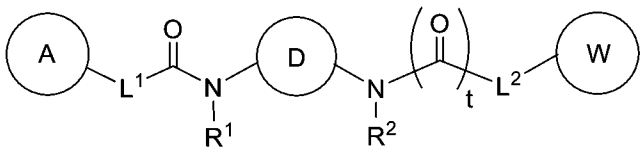
$SCH_3$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$、或$G^1$。

【0120】在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是氯、氟、碘、$CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$OCH_3$、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$、或$G^1$。

【0121】在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個$R^Y$取代，並且該2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、3員至7員的稠合的雜環基環、稠合的芳基環、或5員至6員的稠合的雜芳基環。在一些實施方式中，2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成吡唑基環、吡咯基環、異噁唑基環、呋喃基環、或二氧戊環基環，其各自視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵素（例如，$CH_3$或氟）。

【0122】在一些實施方式中，$G^1$係環丙基、異噁唑基、苯基、或吡唑基，其各自視情況被1-5個$R^Z$取代。在一些實施方式中，每個$R^Z$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基（例如，$CH_3$）或鹵素（例如，氯）。

【0123】在一方面，本發明的特徵在於具有化學式 (I-a) 之化合物：

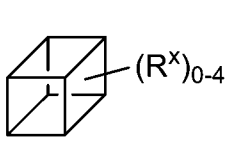
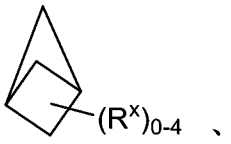
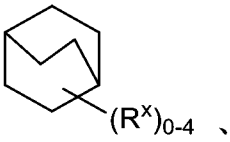
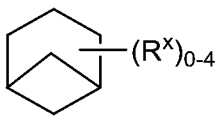
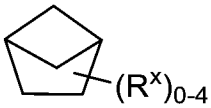
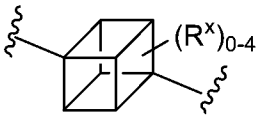
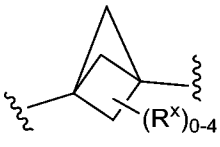
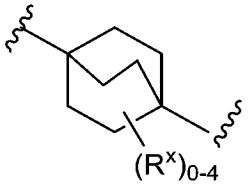
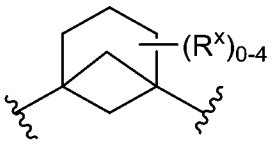
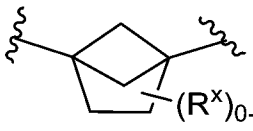


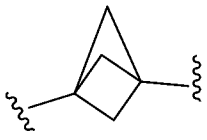

化學式 (I-a)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構

物，其中D係橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基、或立方烷基，其中每個橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基、或立方烷基視情況被1-4個$R^X$基團取代；$L^1$和$L^2$各自獨立地是$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基，其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個$R^X$取代；$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基；A和W各自獨立地是苯基或5員至6員的雜芳基，其中每個苯基或5員至6員的雜芳基視情況被1-5個$R^Y$取代；每個$R^X$獨立地選自由以下各項組成之群組：$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-$SR^E$、-$S(O)R^D$、以及-$S(O)_2R^D$；每個$R^Y$獨立地選自由以下各項組成之群組：氫、$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)R^D$、-$S(O)_2R^D$、以及$G^1$；或在相鄰原子上的2個$R^Y$基團與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、雜環基環、芳基環、或雜芳基環；每個$G^1$獨立地是$C_3$-$C_6$環烷基、4員至7員的雜環基、芳基或5員至6員的雜芳基，其中每個$C_3$-$C_6$環烷基、4員至7員的雜環基、芳基或5員至6員的雜芳基視情況被1-3個$R^Z$取代；每個$R^Z$獨立地選自由以下各項組成之群組：$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、以及-$S(O)_2R^D$；每個$R^A$

獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、-C(O)$NR^BR^C$、-C(O)$R^D$、-C(O)OH、或-C(O)$OR^D$；每個$R^B$和$R^C$獨立地是氫或$C_1$-$C_6$烷基；或$R^B$和$R^C$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-3個$R^Z$取代的3員至7員的雜環基環；每個$R^D$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、2員至7員的雜烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基，其中每個$C_1$-$C_6$烷基、2員至7員的雜烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基視情況被1-5個$R^G$取代；每個$R^E$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基；每個$R^F$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、或鹵素；每個$R^G$獨立地是芳基或5員至6員的雜芳基，其中每個芳基或5員至6員的雜芳基視情況被1-5個$R^H$取代；每個$R^H$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基；m係1、3或5；並且t係0或1。

【0124】在一些實施方式中，D係橋聯的單環的環烷基或立方烷基，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代。在一些實施方式中，D係橋聯的4員至6員的單環的環烷基或立方烷基，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代。在一些實施方式中，D選自立方烷、二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷、二環[2.1.1]己烷、或二環[3.1.1]庚烷，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代。在一些實施方式中，D選自：  、  、  、  、  。在一些實施方式中，D選自：  、  、  、  、  。在一些實施方式中，D被1個$R^X$取代。在一些實施方

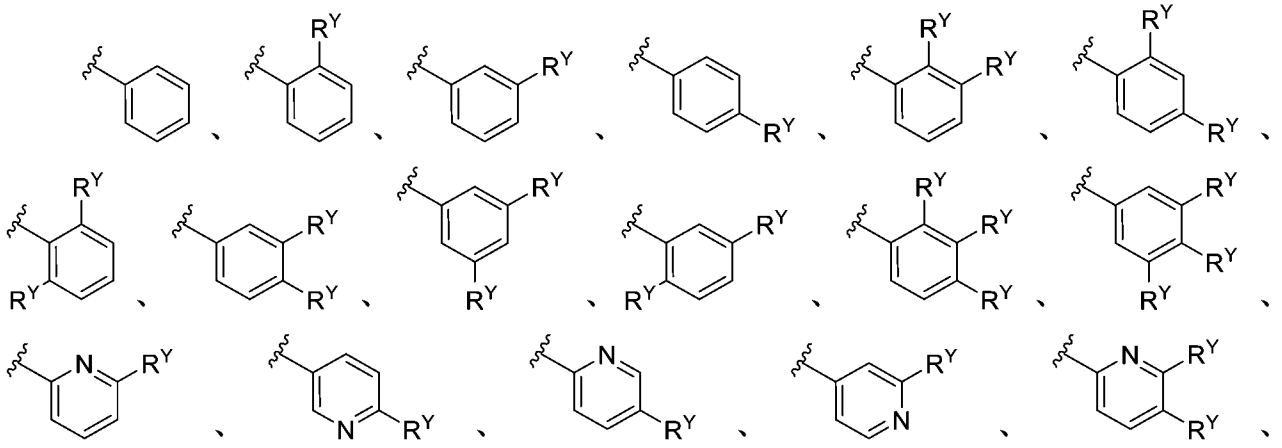
式中，$R^X$係側氧基、-$OR^A$、或$NR^BR^C$（例如，側氧基、OH、$OCH_3$、$N(CH_3)_2$、或$OC(O)R^D$）。在一些實施方式中，D被0個$R^X$取代。在一些實施方式中，D係  。

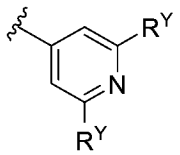
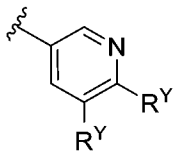
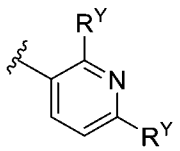
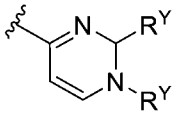
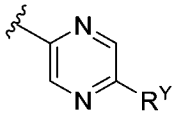
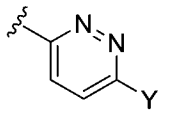
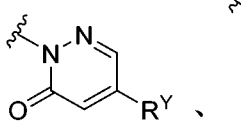
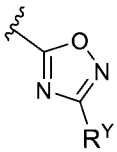
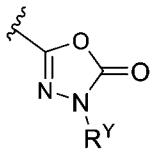
【0125】在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$中的至少一個獨立地是視情況被1-5個$R^X$取代的2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$兩者獨立地是視情況被1-5個$R^X$取代的2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$中的一個獨立地是$C_1$-$C_6$伸烷基或$C_2$-$C_6$伸烯基，並且$L^1$和$L^2$中的另一個獨立地是2員至7員的雜伸烷基，並且其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、和2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-$C(O)R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，每個$L^1$和$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。在一些實施方式中，$L^1$係$CH_2O$-*，$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。

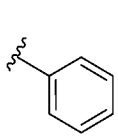
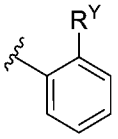
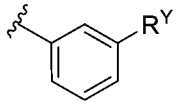
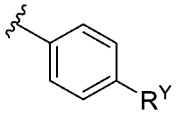
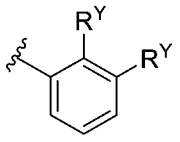
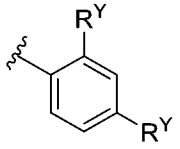
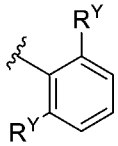
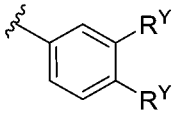
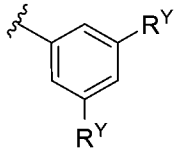
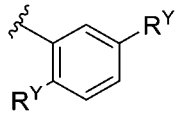
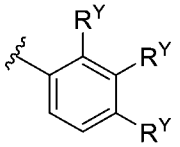
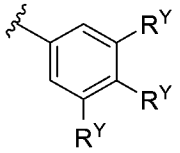
【0126】在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

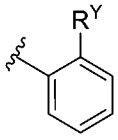
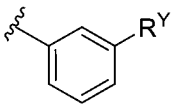
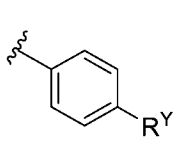
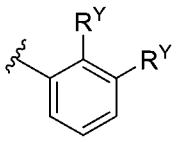
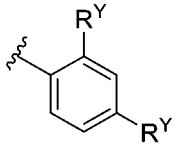
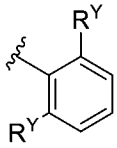
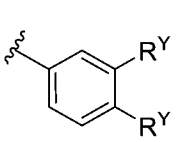
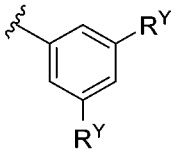
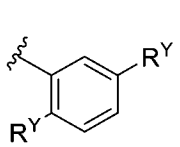
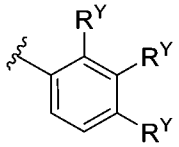
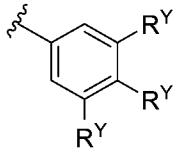
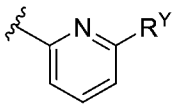
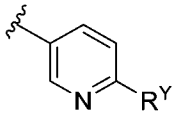
【0127】在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫。

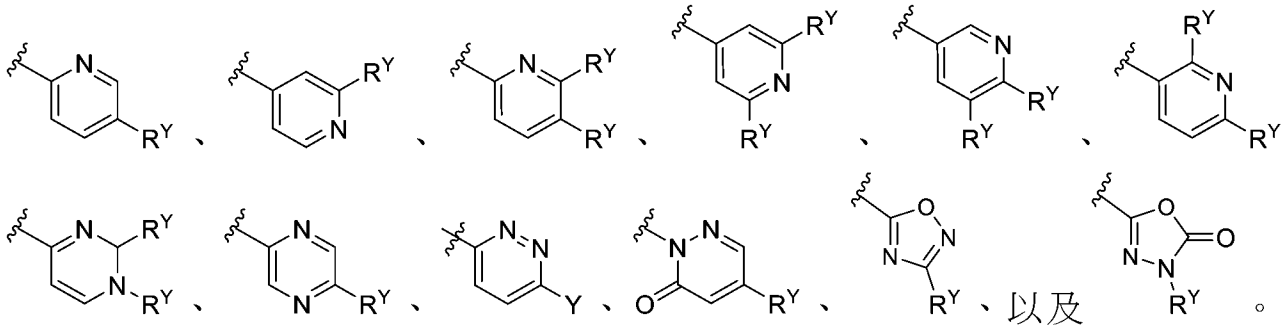
【0128】在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、吡咑基、嗒咑基、嗒咑酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$基團取代。在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：



 、  、  、  、  、  、  、  、  、以及。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基或5員至6員的雜芳基，每個A和W視情況被1-5個$R^Y$取代，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基、吡啶基、吡咑基、嗒咑基、嗒咑酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$取代。

【0129】在一些實施方式中，A選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、以及。

【0130】在一些實施方式中，W選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

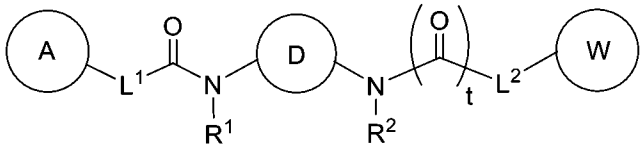


【0131】在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是氯、氟、碘、$CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$OCH_3$、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$。

【0132】在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個$R^Y$取代，並且該2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、3員至7員的稠合的雜環基環、稠合的芳基環、或5員至6員的稠合的雜芳基環。在一些實施方式中，2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成吡唑基環、吡咯基環、異噁唑基環、呋喃基環、或二氧戊環基環，其各自視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵素（例如，$CH_3$或氟）。

【0133】在一些實施方式中，$G^1$係環丙基、異噁唑基、或吡唑基，其各自視情況被1-5個$R^Z$取代。在一些實施方式中，每個$R^Z$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基（例如，$CH_3$）。

【0134】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-b) 之化合物：

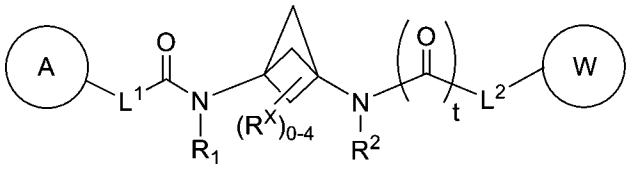


化學式 (I-b)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中D係(1,2,3,4,6,7)-立方烷、二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷、二環[2.2.1]庚烷、二環[2.1.1]己烷、或二環[3.1.1]庚烷，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代；$L^1$和$L^2$各自獨立地是$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、NH-*、$S(O)_2CH$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點；$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$CH_3$、$CH_2CH_2OH$、或$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$；A和W各自獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或雜芳基；每個$R^X$獨立地選自$CH_3$、側氧基、氟、OH、$OCH_3$、$NH_2$、$N(CH_3)_2$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、$OC(O)R^D$、噁二唑基、或四唑基；每個$R^Y$獨立地是環丙基、苯基、氯、氟、碘、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$C(CH_3)_2OH$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCF_3$、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$SCH_3$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$；或在相鄰原子上的2個$R^Y$基團與它們所附接的原子一起形成吡唑基環、吡咯基環、異噁唑基環、呋喃基環、或二氧戊環基環，其各自視情況被1-2個$R^X$取代；$G^1$係環丙基、苯基、異噁唑基、或吡唑基，其各自視情況被1-2個$R^Z$取代；每個$R^D$係視情況被1-5個$R^G$取代的$CH_2O$；每個$R^G$獨立地是視情況被1-5個$R^H$取代的吡啶基；每個$R^H$獨立地是$CF_3$；每個$R^Z$獨立地是$CH_3$或

氯代；並且t係0或1。

【0135】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-c) 之化合物：



化學式 (I-c)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^1$、$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0136】 在一些實施方式中，$R^X$係側氧基、$-OR^A$、或$NR^BR^C$（例如，側氧基、OH、$OCH_3$、$N(CH_3)_2$、或$OC(O)R^D$）。

【0137】 在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$中的至少一個獨立地是視情況被1-5個$R^X$取代的2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$兩者獨立地是視情況被1-5個$R^X$取代的2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$中的一個獨立地是$C_1$-$C_6$伸烷基或$C_2$-$C_6$伸烯基，並且$L^1$和$L^2$中的另一個獨立地是2員至7員的雜伸烷基，並且其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、和2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$兩者係$C_1$-$C_6$伸烷基或$C_2$-$C_6$伸烯基，並且其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基和$C_2$-$C_6$伸烯基視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或$-C(O)R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、$CH_2OH$、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或$-C(O)R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，每個$L^1$和$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、

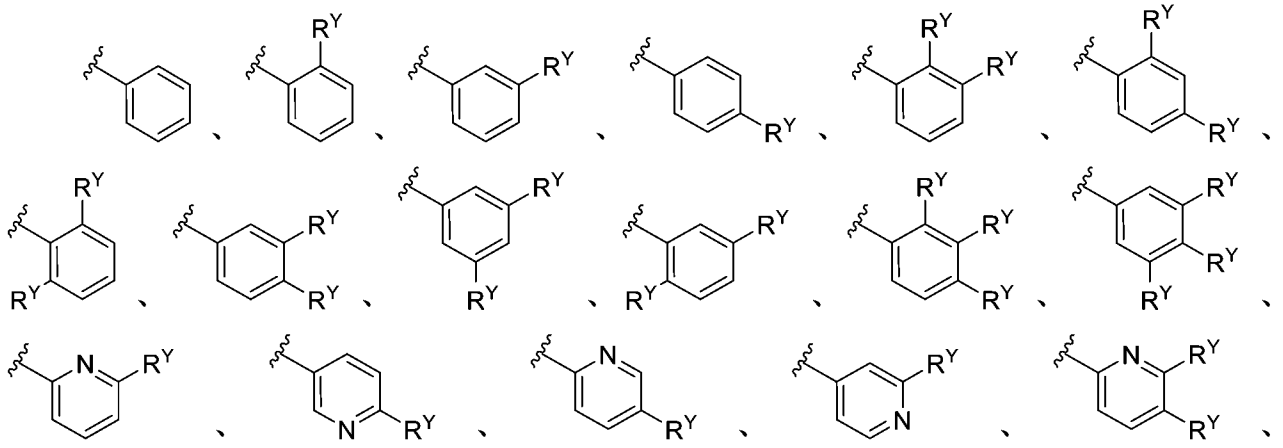
$CH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、NH-*、$S(O)_2CH$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。在一些實施方式中，每個$L^1$和$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。在一些實施方式中，$L^1$獨立地選自$CH_2O$-*和CH=CH-*，$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、NH-*、$S(O)_2CH2$-*、$S(O)_2CH_2CH_2O$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。在一些實施方式中，$L^1$係$CH_2O$-*，$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。

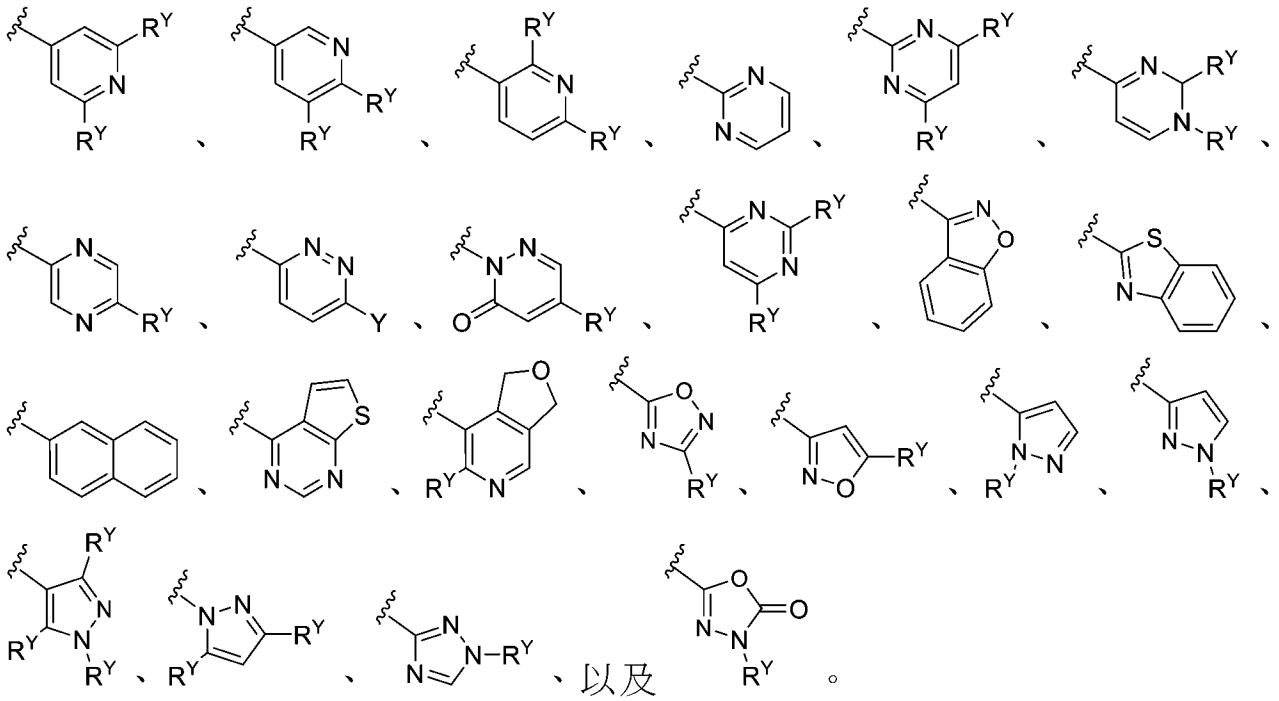
【0138】在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

【0139】在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷

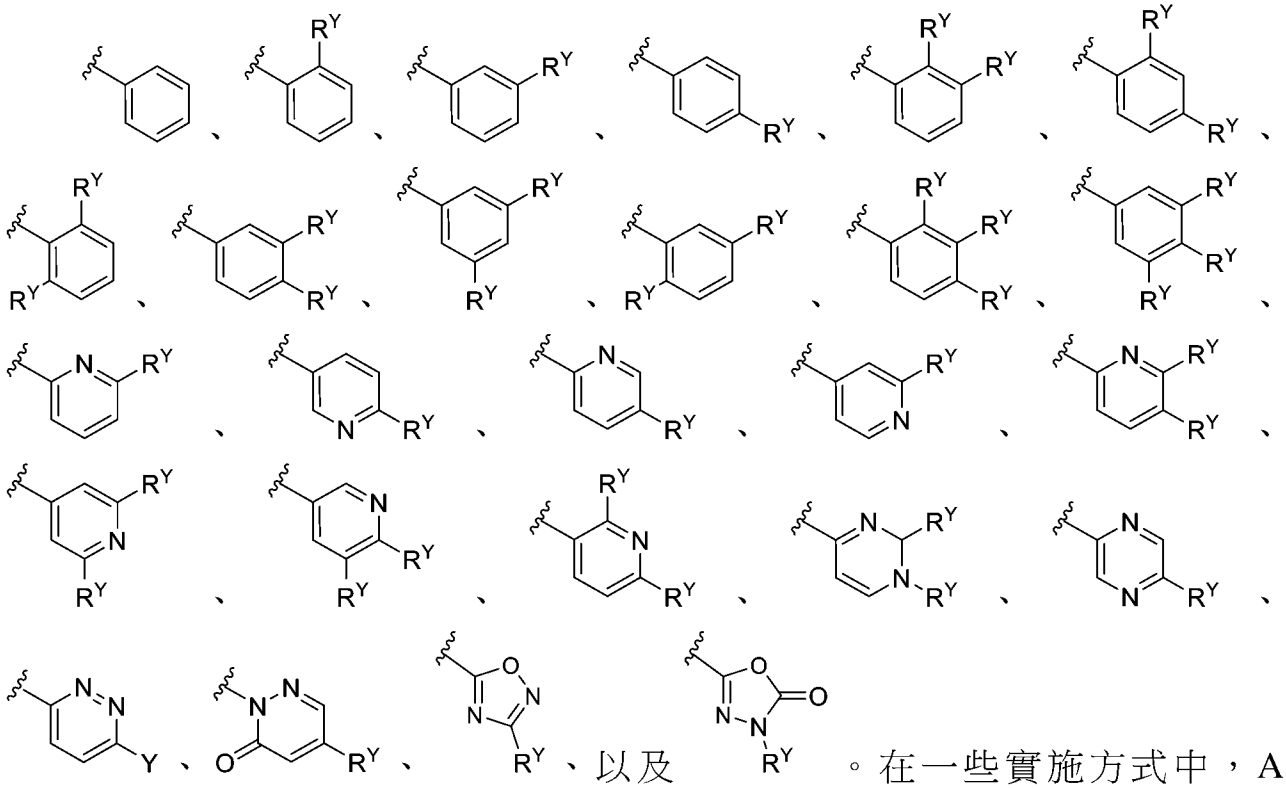
基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫。

【0140】在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或雜芳基。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、吡咑基、嗒咑基、嗒咑酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$基團取代。在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：



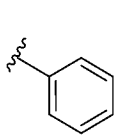
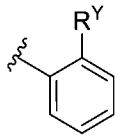
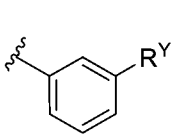
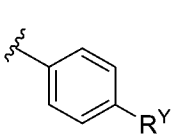
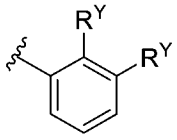
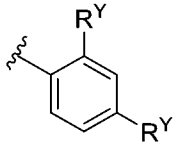
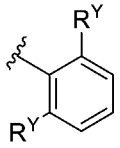
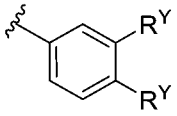
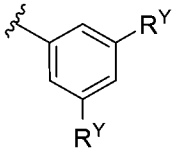
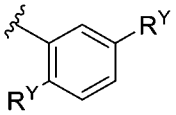
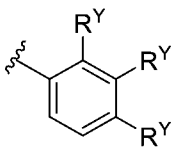
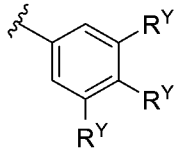


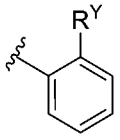
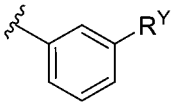
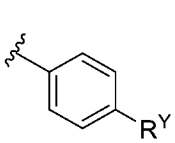
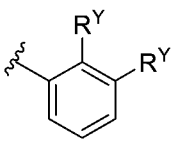
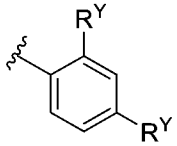
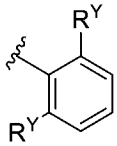
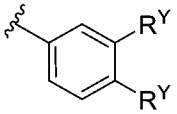
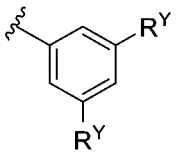
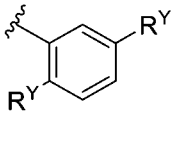
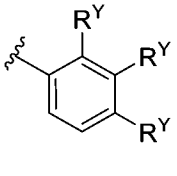
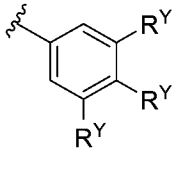
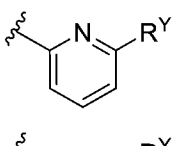
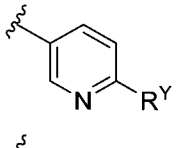
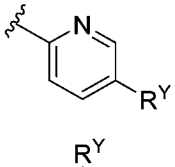
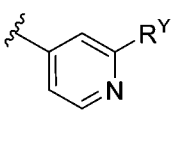
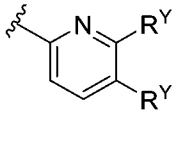
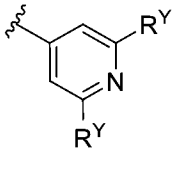
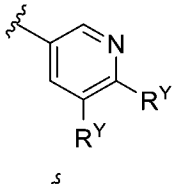
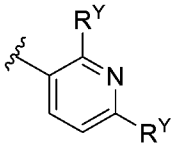
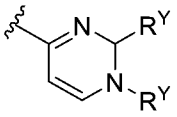
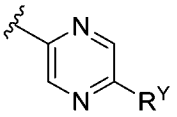
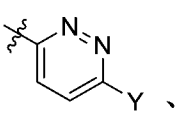
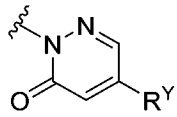
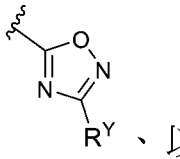
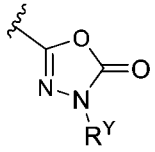
【0141】在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：



。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基或5員至6員的雜芳基，每個A和W視情況被1-5個$R^Y$取代，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、-

$S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基、吡啶基、吡啡基、嗒啡基、嗒啡酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$取代。

【0142】在一些實施方式中，A選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、以及  。

【0143】在一些實施方式中，W選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、以及  。

【0144】在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是環丙基、苯基、氯、氟、碘、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$C(CH_3)_2OH$、$OCH_3$、

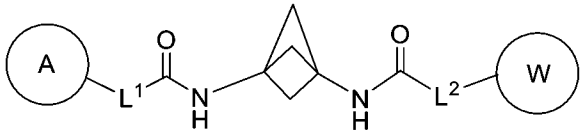
$OCH_2CH_3$、$OCF_3$、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$SCH_3$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$。

【0145】在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是氯、氟、碘、$CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$OCH_3$、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$。

【0146】在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個$R^Y$取代，並且該2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、3員至7員的稠合的雜環基環、稠合的芳基環、或5員至6員的稠合的雜芳基環。在一些實施方式中，2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成吡唑基環、吡咯基環、異噁唑基環、呋喃基環、或二氧戊環基環，其各自視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵素（例如，$CH_3$或氟）。

【0147】在一些實施方式中，$G^1$係環丙基、異噁唑基、苯基、或吡唑基，其各自視情況被1-5個$R^Z$取代。在一些實施方式中，每個$R^Z$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基（例如，$CH_3$）或鹵素（例如，氯）。

【0148】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-c) 之化合物：

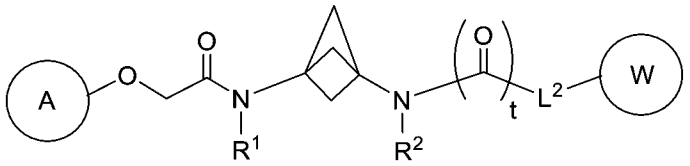



化學式 (I-d)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構

物，其中每個$L^1$、$L^2$、A和W係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0149】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-e) 之化合物：




化學式 (I-e)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、A、W、$R^1$、$R^2$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0150】 在一些實施方式中，$L^2$係視情況被1-5個$R^X$取代的$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，$L^2$選自 $CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2$-* 、 $CH_2CH_2CH_2$-* 、 $CH_2C(O)$-* 、 CH=CH-* 、 $CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2OCH_2CH_2$-* 、 $CH_2CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2NH$-* 、 $CH_2N(CH_3)$-* 、 $CH_2N(CH_3)C(O)$-* 、 $CH_2N(C(O)CH_3)$-* 、 $CH_2CH(OH)$-* 、 $NHC(O)OCH_2$-* 、 NH-* 、 $S(O)_2CH$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示附接至W的附接點。

【0151】 在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-$C(O)R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、$CH_2OH$、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-$C(O)R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，$L^2$選自$CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2$-* 、 $CH_2C(O)$-* 、 CH=CH-* 、 $CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2OCH_2CH_2$-* 、 $CH_2CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2NH$-* 、 $CH_2N(CH_3)$-* 、 $CH_2N(CH_3)C(O)$-* 、 $CH_2N(C(O)CH_3)$-* 、 $CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示附接

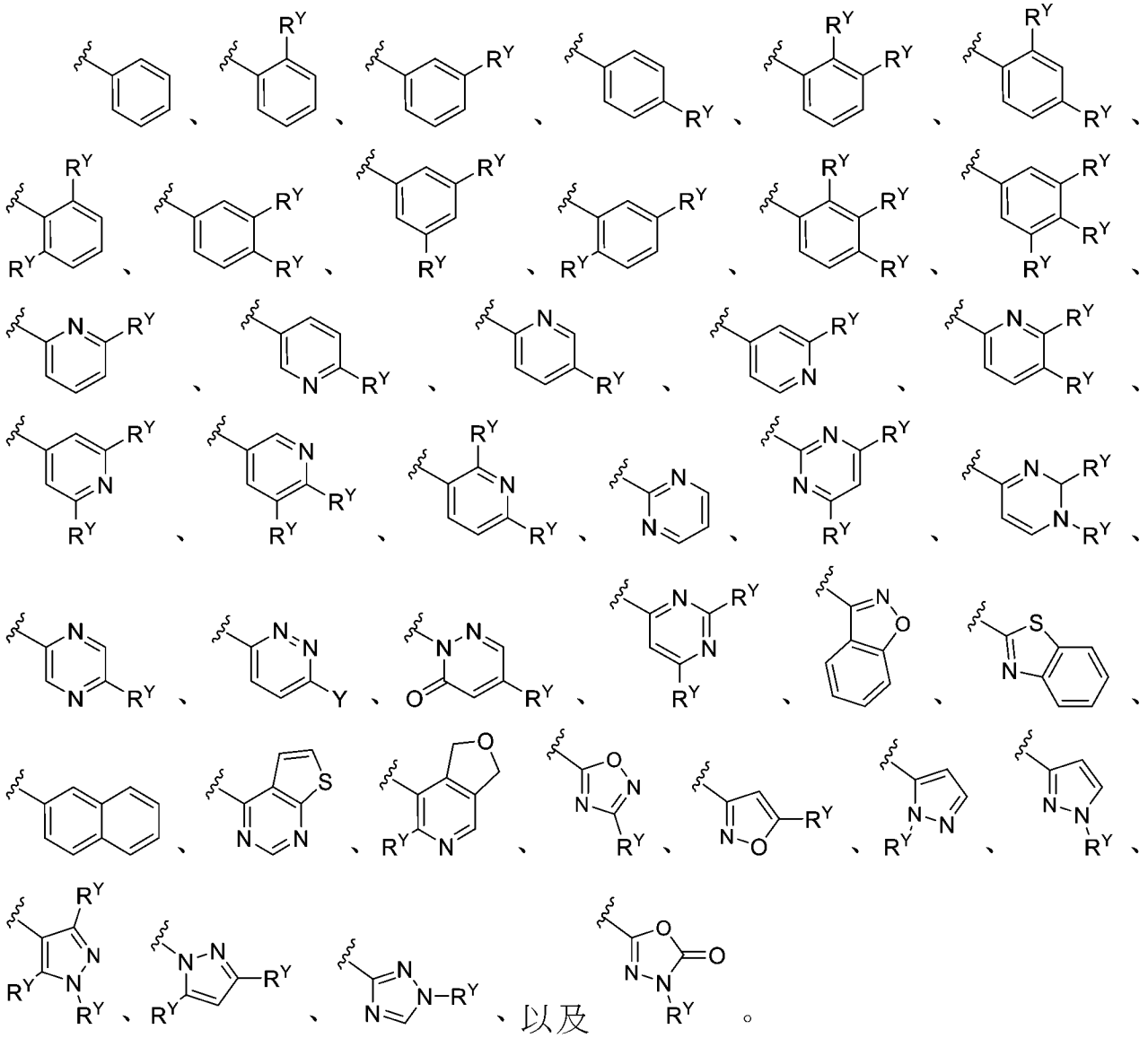
至W的附接點。在一些實施方式中，$L^2$選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示附接至W的附接點。

【0152】在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

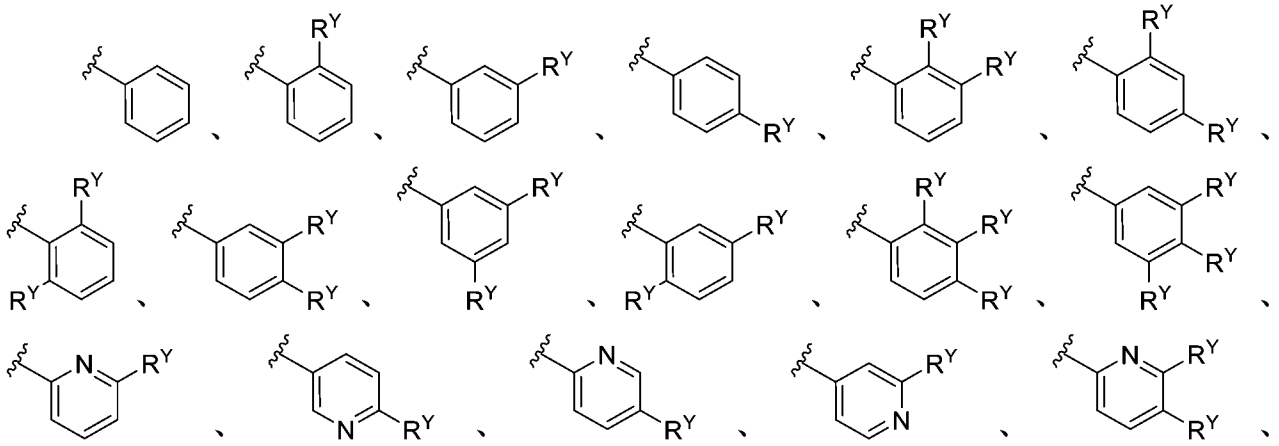
【0153】在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫。

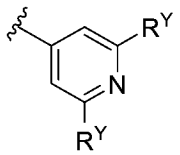
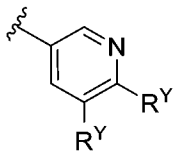
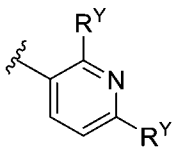
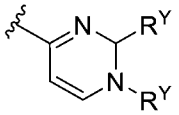
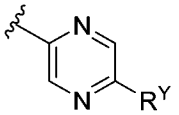
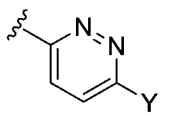
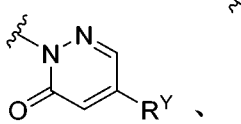
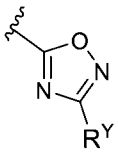
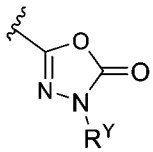
【0154】在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或雜芳基。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、吡咑基、嗒咑基、嗒咑酮

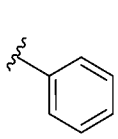
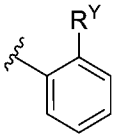
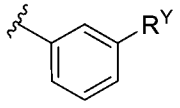
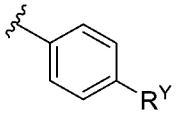
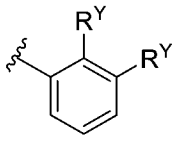
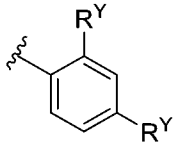
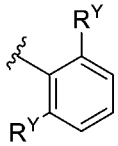
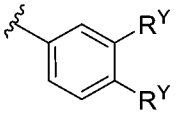
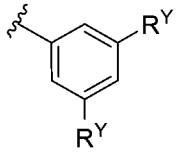
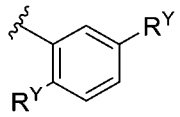
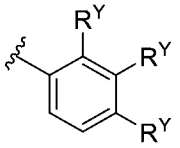
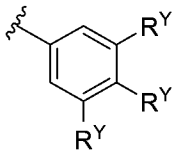
基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$基團取代。在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：

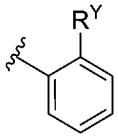
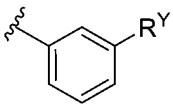
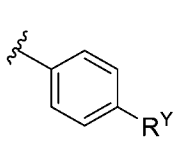
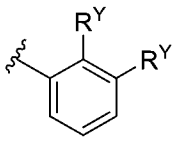
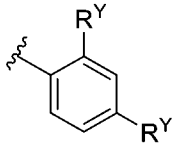
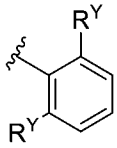
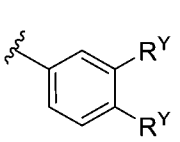
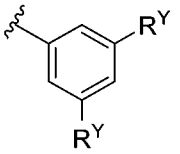
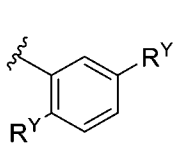
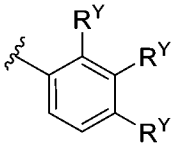
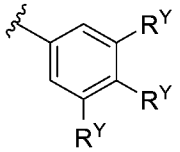
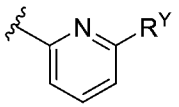
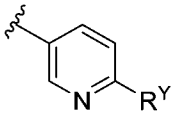


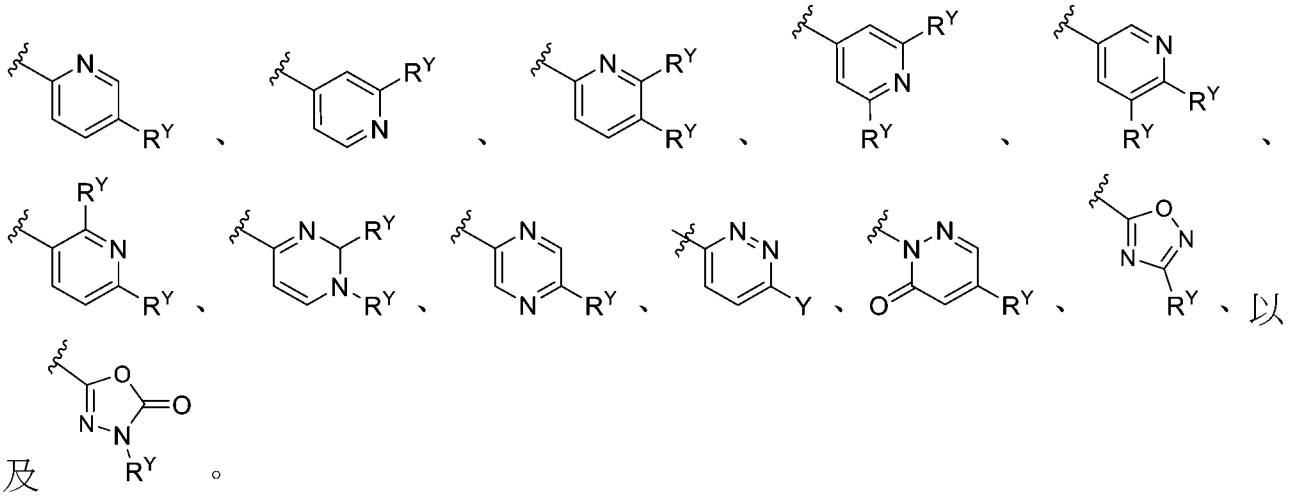
【0155】在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：



 、  、  、  、  、  、  、  、  、以及。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基或5員至6員的雜芳基，每個A和W視情況被1-5個$R^Y$取代，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基、吡啶基、吡咑基、嗒咑基、嗒咑酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$取代。

【0156】在一些實施方式中，A選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、以及。

【0157】在一些實施方式中，W選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、



及 。

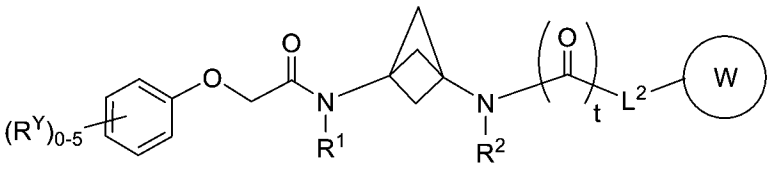
【0158】 在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是環丙基、苯基、氯、氟、碘、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$C(CH_3)_2OH$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCF_3$、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$SCH_3$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$。

【0159】 在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是氯、氟、碘、$CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$OCH_3$、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$。

【0160】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個$R^Y$取代，並且該2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、3員至7員的稠合的雜環基環、稠合的芳基環、或5員至6員的稠合的雜芳基環。在一些實施方式中，2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成吡唑基環、吡咯基環、異噁唑基環、呋喃基環、或二氧戊環基環，其各自視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵素（例如，$CH_3$或氟）。

【0161】 在一些實施方式中，$G^1$係環丙基、異噁唑基、苯基、或吡唑基，其各自視情況被1-5個$R^Z$取代。在一些實施方式中，每個$R^Z$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基（例如，$CH_3$）或鹵素（例如，氯）。

【0162】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-f) 之化合物：




化學式 (I-f)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、W、$R^Y$、$R^1$、$R^2$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0163】 在一些實施方式中，$L^2$係視情況被1-5個$R^X$取代的$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，$L^2$選自 $CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2$-* 、 $CH_2CH_2CH_2$-* 、 $CH_2C(O)$-* 、 CH=CH-* 、 $CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2OCH_2CH_2$-* 、 $CH_2CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2NH$-* 、 $CH_2N(CH_3)$-* 、 $CH_2N(CH_3)C(O)$-* 、 $CH_2N(C(O)CH_3)$-* 、 $CH_2CH(OH)$-* 、 $NHC(O)OCH_2$-* 、 NH-* 、 $S(O)_2CH$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示附接至W的附接點。

【0164】 在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-$C(O)R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、$CH_2OH$、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-$C(O)R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，$L^2$選自 $CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2$-* 、 $CH_2C(O)$-* 、 CH=CH-* 、 $CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2OCH_2CH_2$-* 、 $CH_2CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2OCH_2$-* 、

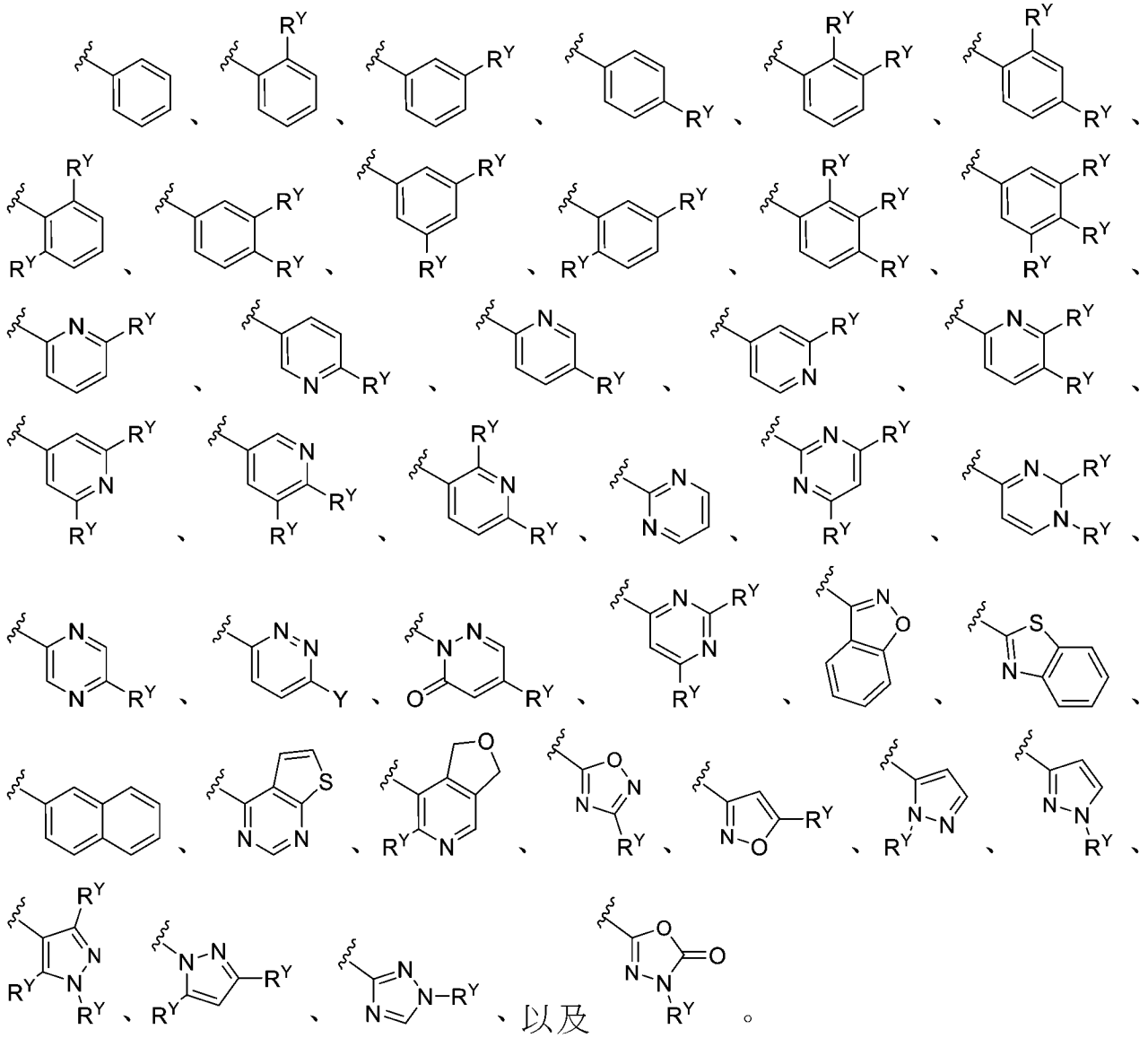
$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示附接至W的附接點。在一些實施方式中，$L^2$選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示附接至W的附接點。

【0165】在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

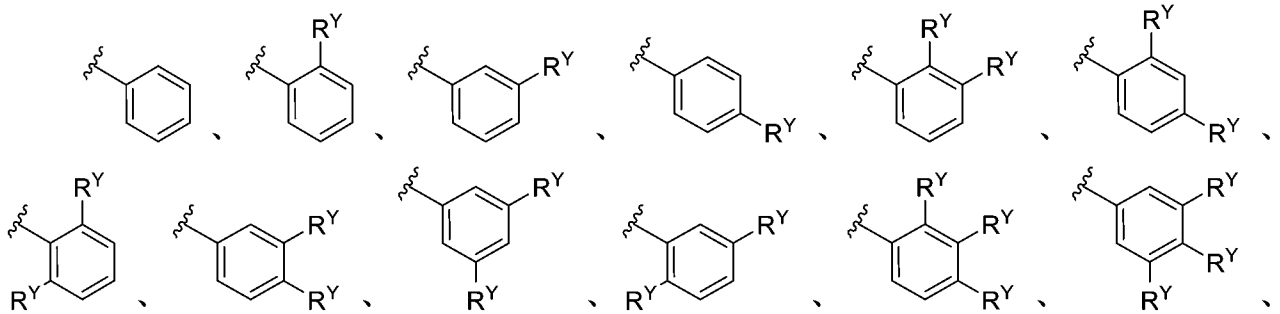
【0166】在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫。

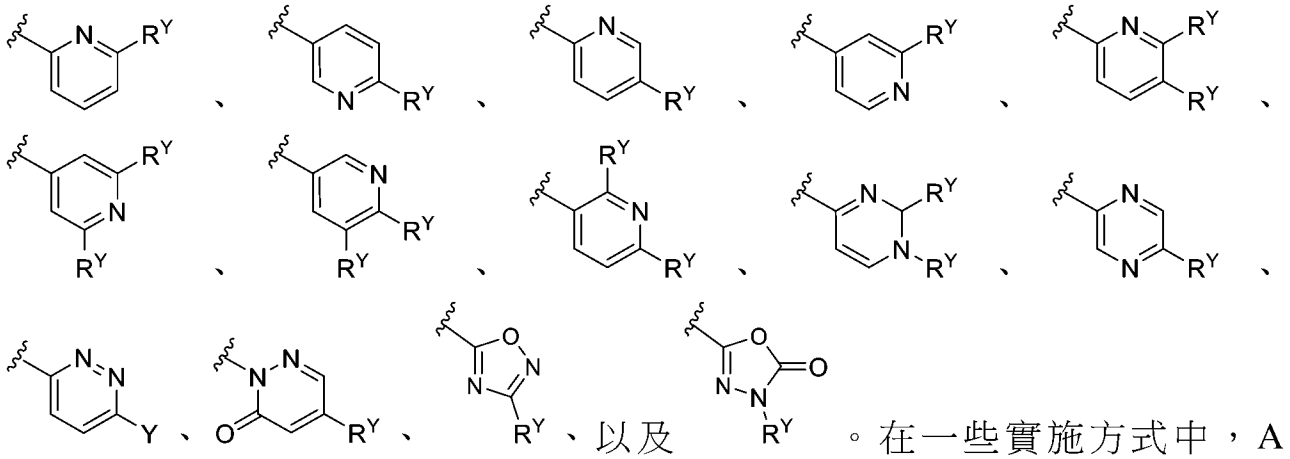
【0167】在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或雜芳基。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-

$C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、吡咯基、嗒咯基、嗒咯酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$基團取代。在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：



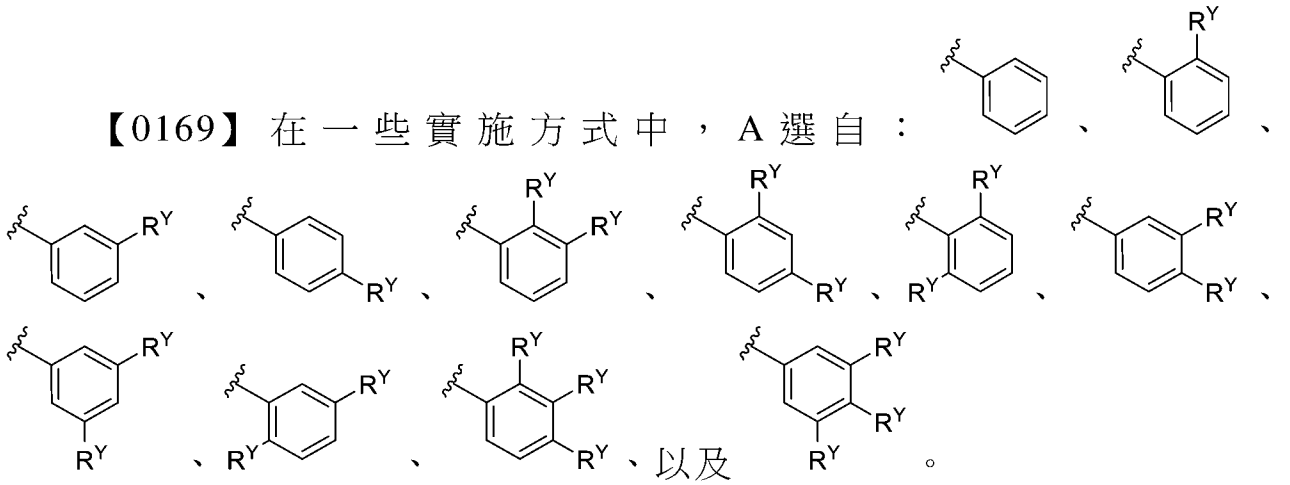
【0168】在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：





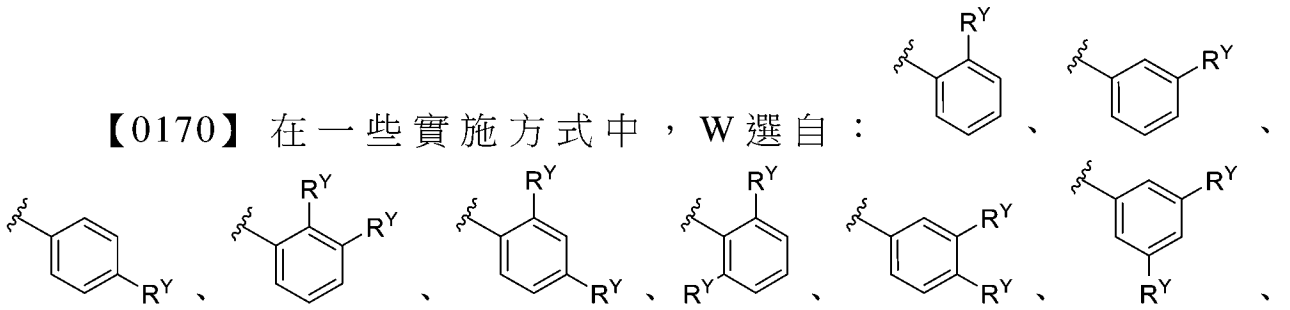
。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基或5員至6員的雜芳基，每個A和W視情況被1-5個$R^Y$取代，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基、吡啶基、吡啡基、嗒啡基、嗒啡酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$取代。

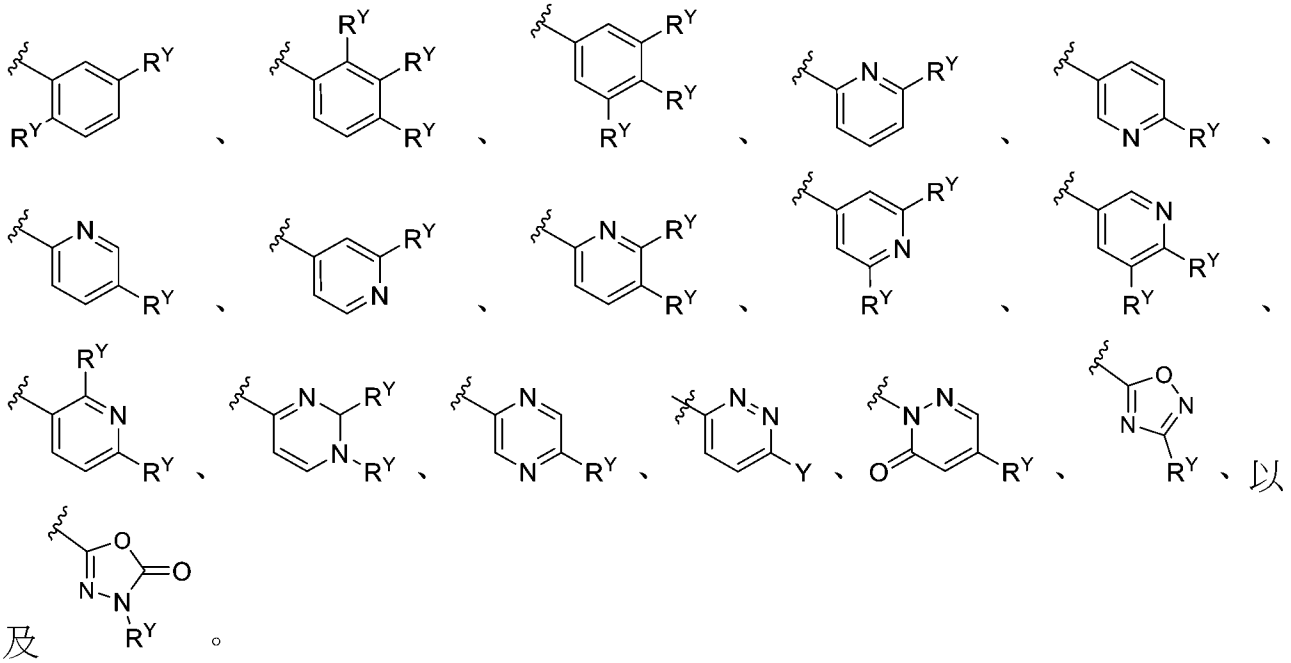
【0169】在一些實施方式中，A選自：



。

【0170】在一些實施方式中，W選自：





及 。

【0171】 在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是環丙基、苯基、氯、氟、碘、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$C(CH_3)_2OH$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCF_3$、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$SCH_3$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$。

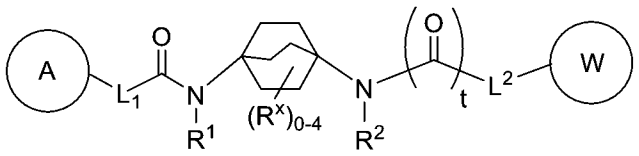
【0172】 在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是氯、氟、碘、$CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$OCH_3$、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$。

【0173】 在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個$R^Y$取代，並且該2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、3員至7員的稠合的雜環基環、稠合的芳基環、或5員至6員的稠合的雜芳基環。在一些實施方式中，2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成吡唑基環、吡咯基環、異噁唑基環、呋喃基

環、或二氧戊環基環，其各自視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵素（例如，$CH_3$或氟）。

【0174】 在一些實施方式中，$G^1$係環丙基、異噁唑基、苯基、或吡唑基，其各自視情況被1-5個$R^Z$取代。在一些實施方式中，每個$R^Z$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基（例如，$CH_3$）或鹵素（例如，氯）。

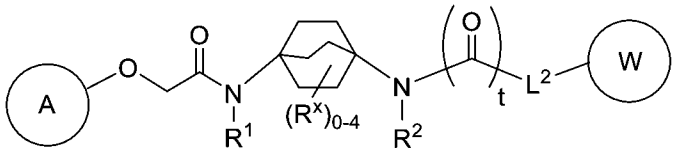
【0175】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-g) 之化合物：



化學式 (I-g)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^1$、$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

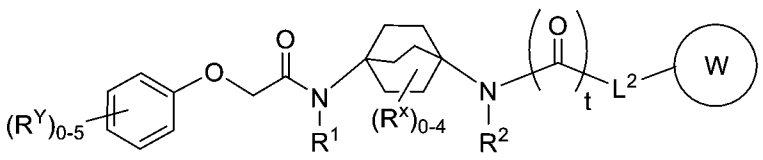
【0176】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-h) 之化合物：



化學式 (I-h)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0177】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-i) 之化合物：



化學式 (I-i)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、$R^1$、$R^2$、W、$R^X$、$R^Y$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0178】 在一些實施方式中，$L^2$係視情況被1-5個$R^X$取代的$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，$L^2$選自 $CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2$-* 、 $CH_2CH_2CH_2$-* 、 $CH_2C(O)$-* 、 CH=CH-* 、 $CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2OCH_2CH_2$-* 、 $CH_2CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2NH$-* 、 $CH_2N(CH_3)$-* 、 $CH_2N(CH_3)C(O)$-* 、 $CH_2N(C(O)CH_3)$-* 、 $CH_2CH(OH)$-* 、 $NHC(O)OCH_2$-* 、 NH-* 、 $S(O)_2CH$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示附接至W的附接點。

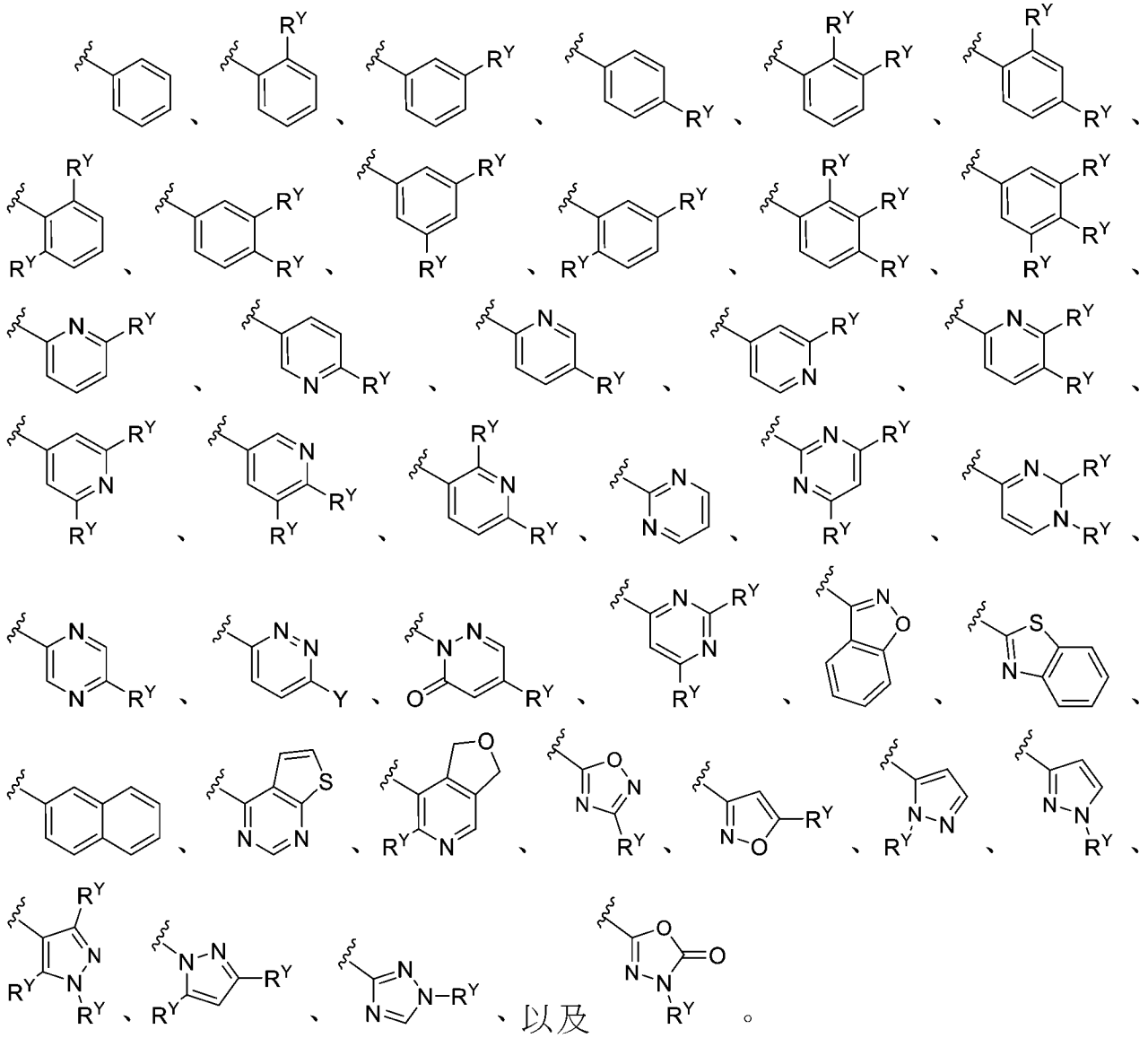
【0179】 在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-$C(O)R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、$CH_2OH$、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-$C(O)R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，$L^2$選自$CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2$-* 、 $CH_2C(O)$-* 、 CH=CH-* 、 $CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2OCH_2CH_2$-* 、 $CH_2CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2NH$-* 、 $CH_2N(CH_3)$-* 、 $CH_2N(CH_3)C(O)$-* 、 $CH_2N(C(O)CH_3)$-* 、 $CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示附接至W的附接點。在一些實施方式中，$L^2$選自$CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2$-* 、 $CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、

$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示附接至W的附接點。

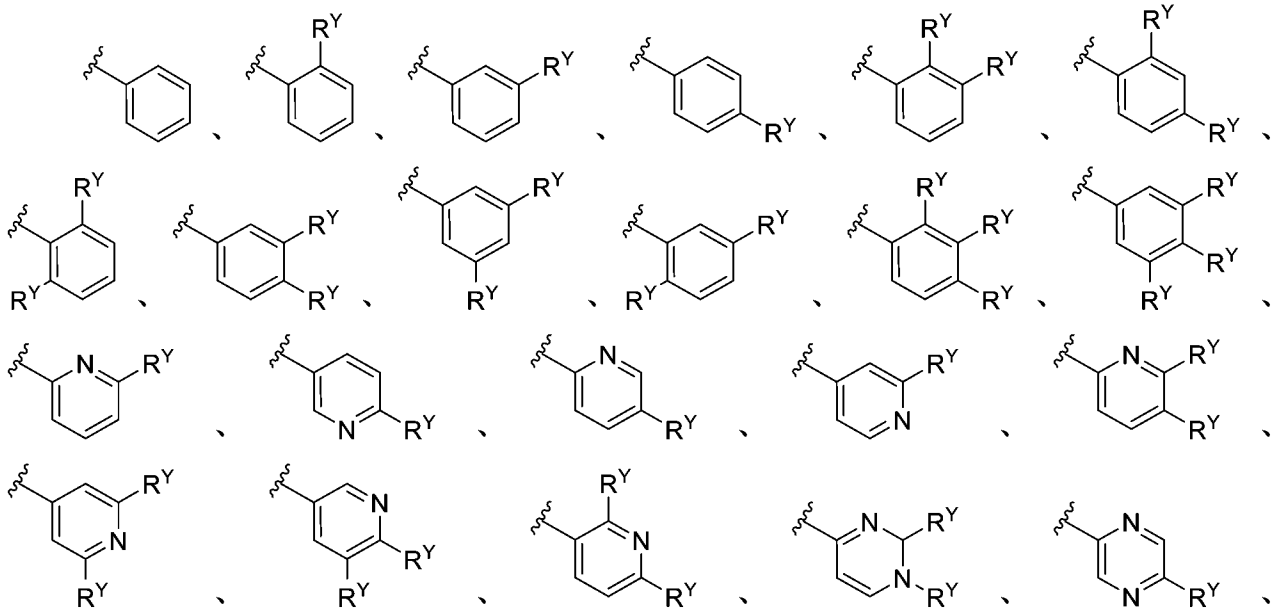
【0180】在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

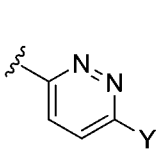
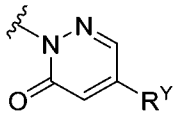
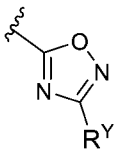
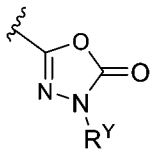
【0181】在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫。

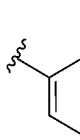
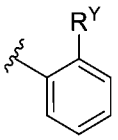
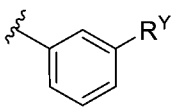
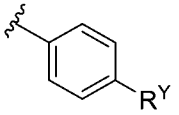
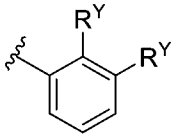
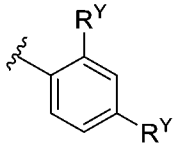
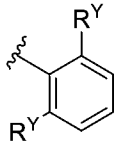
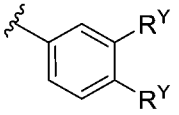
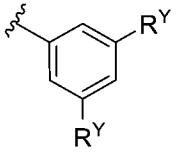
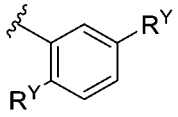
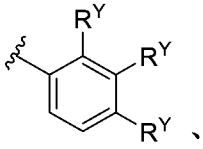
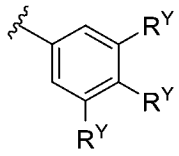
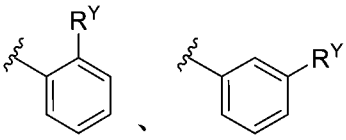
【0182】在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或雜芳基。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、吡咑基、嗒咑基、嗒咑酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$基團取代。在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：

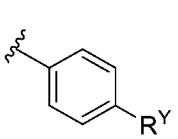
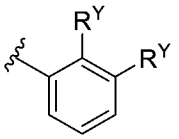
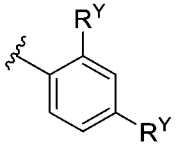
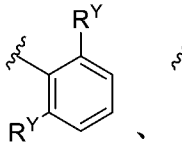
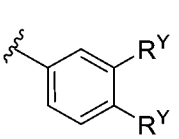
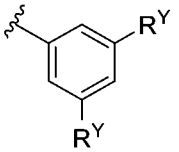
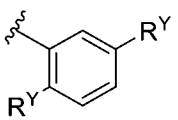
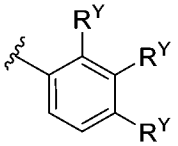
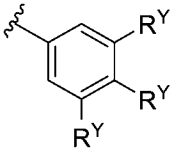
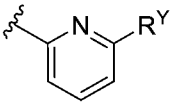
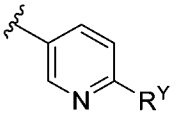
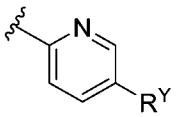
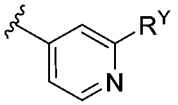
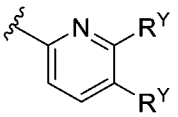


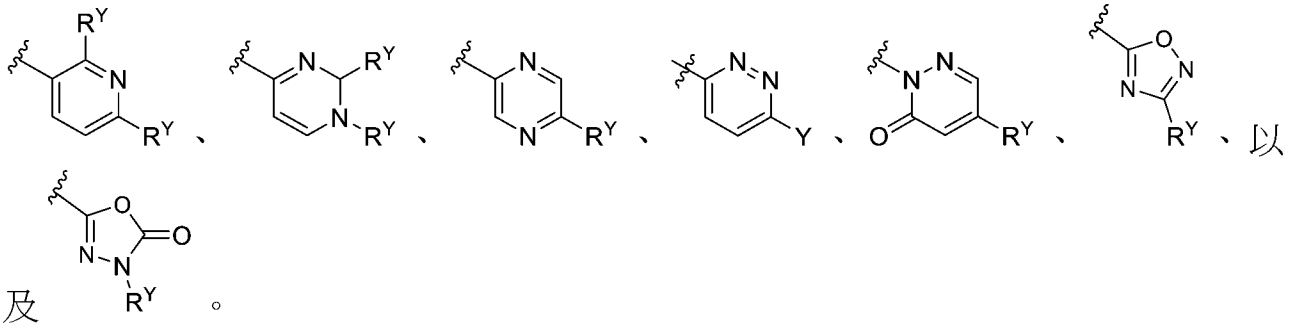
【0183】在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：



 、  、  、以及  。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基或5員至6員的雜芳基，每個A和W視情況被1-5個$R^Y$取代，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基、吡啶基、吡咑基、嗒咑基、嗒咑酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$取代。

【0184】在一些實施方式中，A選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、以及  。

【0185】在一些實施方式中，W選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、




【0186】在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是環丙基、苯基、氯、氟、碘、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$C(CH_3)_2OH$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCF_3$、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$SCH_3$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$。

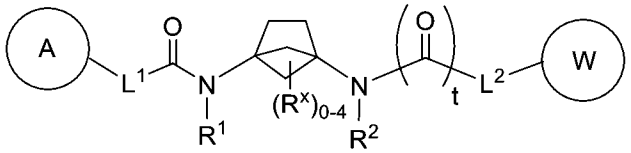
【0187】在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是氯、氟、碘、$CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$OCH_3$、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$。

【0188】在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個$R^Y$取代，並且該2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、3員至7員的稠合的雜環基環、稠合的芳基環、或5員至6員的稠合的雜芳基環。在一些實施方式中，2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成吡唑基環、吡咯基環、異噁唑基環、呋喃基環、或二氧戊環基環，其各自視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵素（例如，$CH_3$或氟）。

【0189】在一些實施方式中，$G^1$係環丙基、異噁唑基、苯基、或吡唑基，其各自視情況被1-5個$R^Z$取代。在一些實施方式中，每個$R^Z$獨立地

是$C_1$-$C_6$烷基（例如，$CH_3$）或鹵素（例如，氯）。

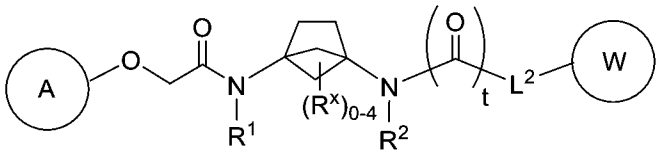
【0190】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-j) 之化合物：



化學式 (I-j)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^1$、$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

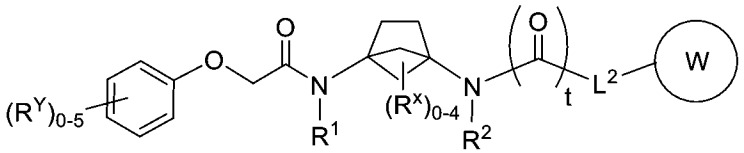
【0191】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-k) 之化合物：



化學式 (I-k)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【0192】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-l) 之化合物：



化學式 (I-l)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、$R^1$、$R^2$、W、$R^X$、$R^Y$以及t係如針對化學式 (I) 所定義

的。

【0193】 在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$中的至少一個獨立地是視情況被1-5個$R^X$取代的2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$兩者獨立地是視情況被1-5個$R^X$取代的2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，$L^1$和$L^2$中的一個獨立地是$C_1$-$C_6$伸烷基或$C_2$-$C_6$伸烯基，並且$L^1$和$L^2$中的另一個獨立地是2員至7員的雜伸烷基，並且其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、和2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-C(O)$R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、或C(O)$CH_3$）。在一些實施方式中，每個$L^1$和$L^2$獨立地選自 $CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2$-* 、 $CH_2C(O)$-* 、 CH=CH-* 、 $CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2OCH_2CH_2$-* 、 $CH_2CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2NH$-* 、 $CH_2N(CH_3)$-* 、 $CH_2N(CH_3)C(O)$-* 、 $CH_2N(C(O)CH_3)$-* 、 $CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。在一些實施方式中，$L^1$係$CH_2O$-*，$L^2$獨立地選自 $CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2$-* 、 $CH_2C(O)$-* 、 CH=CH-* 、 $CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2OCH_2CH_2$-* 、 $CH_2CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2NH$-* 、 $CH_2N(CH_3)$-* 、 $CH_2N(CH_3)C(O)$-* 、 $CH_2N(C(O)CH_3)$-* 、 $CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。

【0194】 在一些實施方式中，$L^2$係視情況被1-5個$R^X$取代的$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基。在一些實施方式中，$L^2$選自 $CH_2O$-* 、 $CH_2CH_2$-* 、 $CH_2CH_2CH_2$-* 、 $CH_2C(O)$-* 、 CH=CH-* 、 $CH_2CH_2O$-* 、 $CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2OCH_2CH_2$-* 、 $CH_2CH_2CH_2O$-* 、

$CH_2CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2NH$-* 、 $CH_2N(CH_3)$-* 、 $CH_2N(CH_3)C(O)$-* 、 $CH_2N(C(O)CH_3)$-* 、 $CH_2CH(OH)$-* 、 $NHC(O)OCH_2$-* 、 NH-* 、 $S(O)_2CH$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示附接至W的附接點。

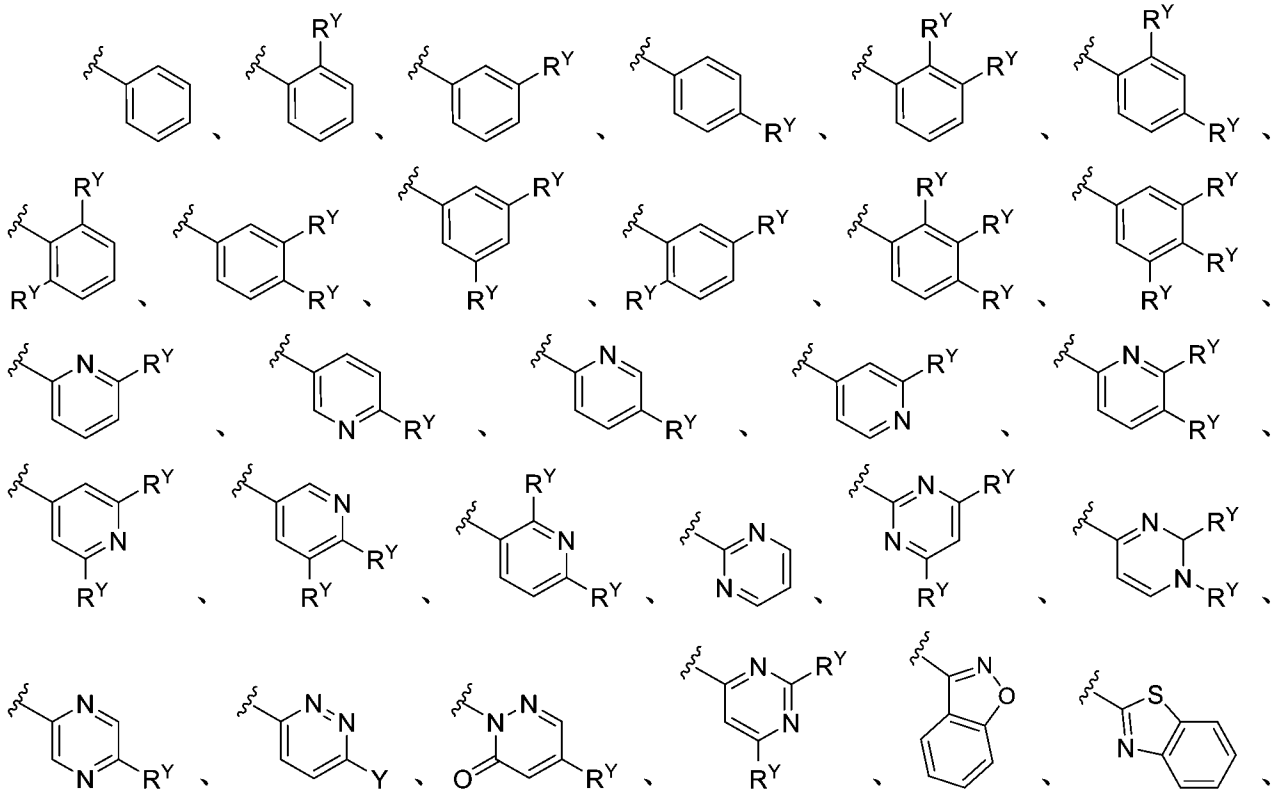
【0195】在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-$C(O)R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、$CH_2OH$、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-$C(O)R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、或$C(O)CH_3$）。在一些實施方式中，$L^2$選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示附接至W的附接點。在一些實施方式中，$L^2$選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示附接至W的附接點。

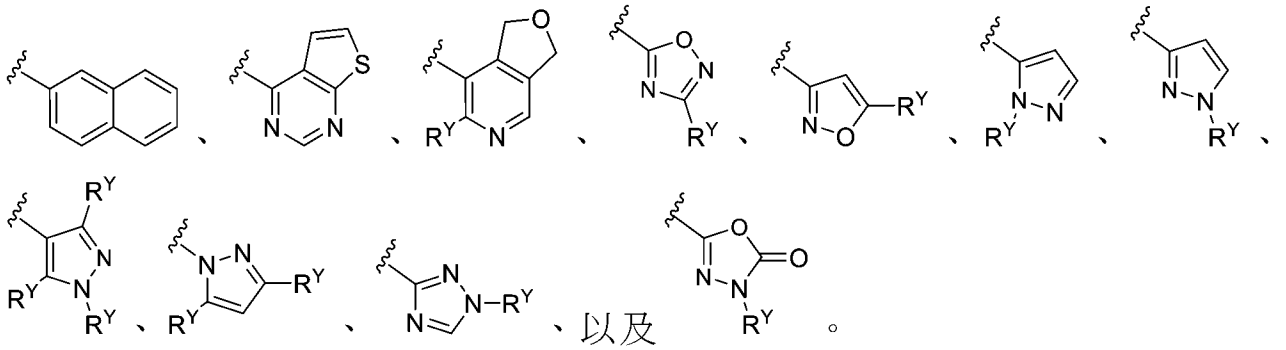
【0196】在一些實施方式中，t係1。在一些實施方式中，t係0。

【0197】在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在

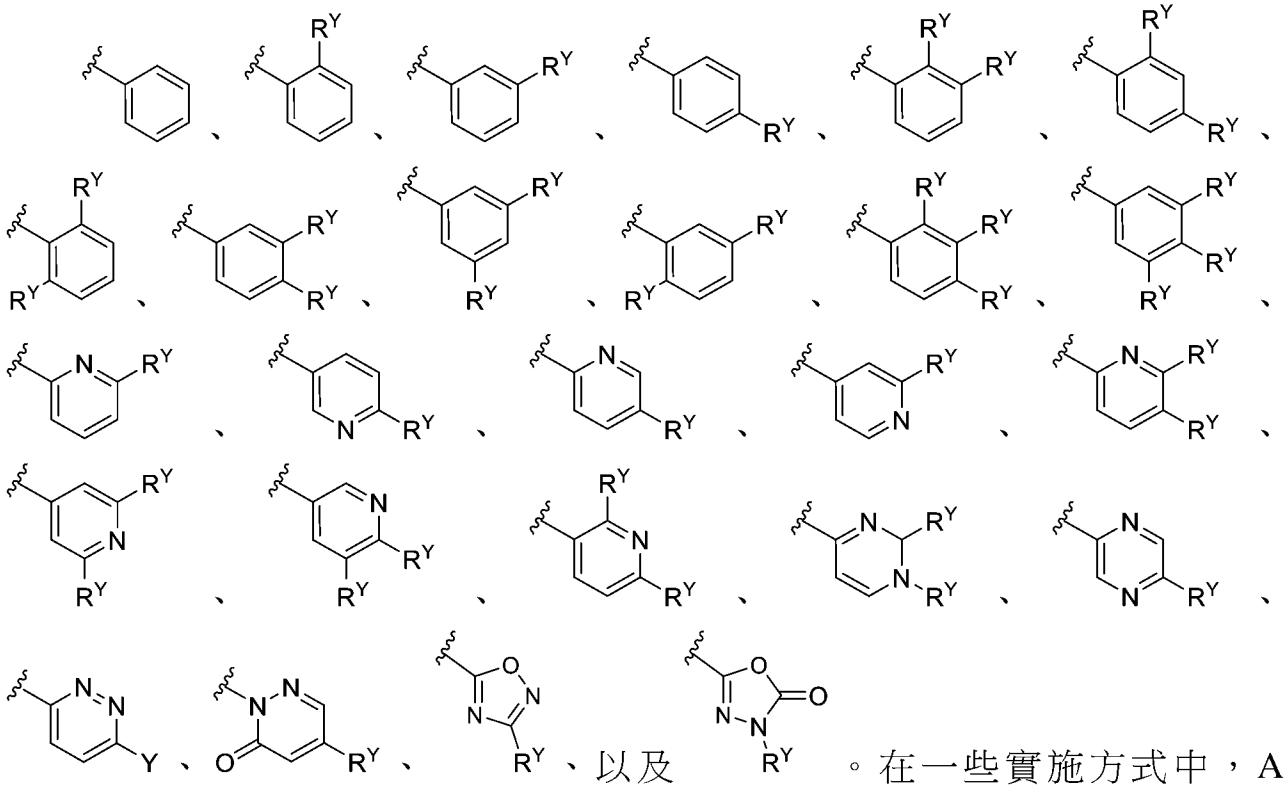
一些實施方式中，$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。在一些實施方式中，$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫。

【0198】在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或雜芳基。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或5員至6員的雜芳基，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、吡啉基、嗒啉基、嗒啉酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$基團取代。在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：

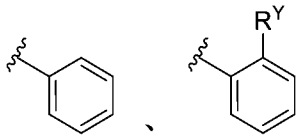
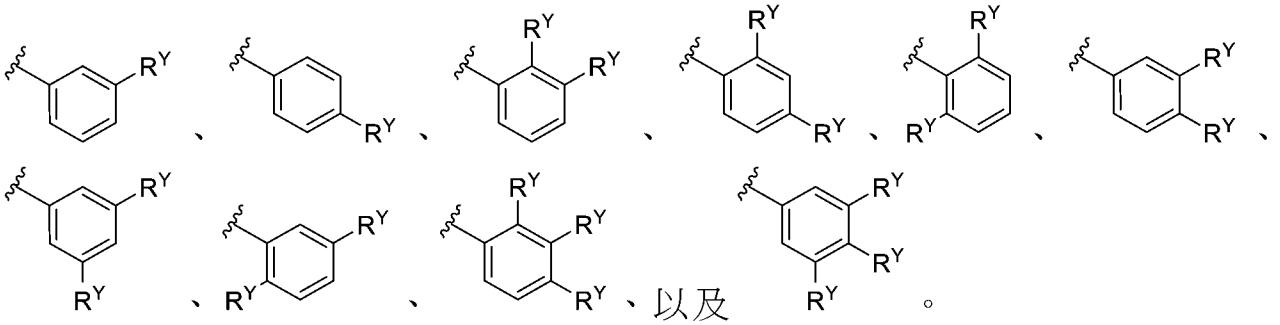


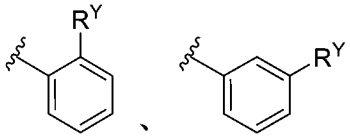
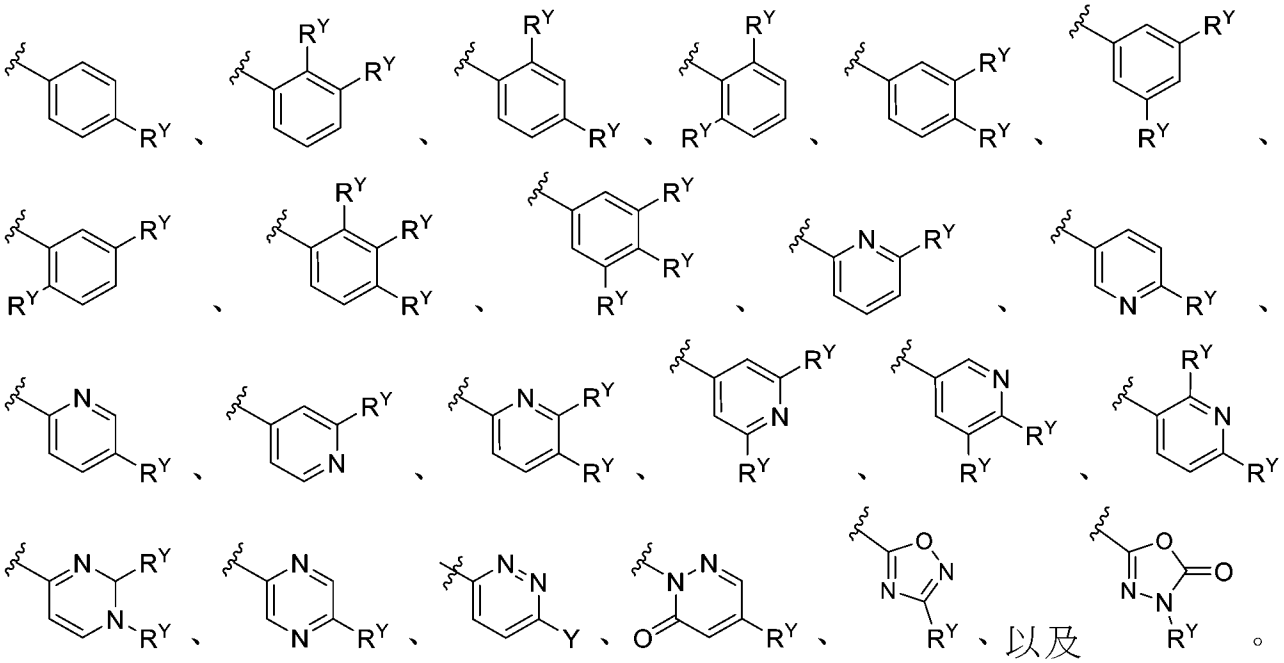


【0199】在一些實施方式中，每個A和W獨立地選自：



。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基或5員至6員的雜芳基，每個A和W視情況被1-5個$R^Y$取代，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)_2R^D$、或$G^1$。在一些實施方式中，A係苯基，並且W係苯基、吡啶基、吡咔基、嗒咔基、嗒咔酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$取代。

【0200】在一些實施方式中，A選自：  、  、以及。

【0201】在一些實施方式中，W選自：  、  、以及。

【0202】在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是環丙基、苯基、氯、氟、碘、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$C(CH_3)_2OH$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCF_3$、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$SCH_3$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$。

【0203】在一些實施方式中，每個$R^Y$獨立地是氯、氟、碘、$CF_3$、

$CH_3$、$CH_2CH_3$、$OCH_3$、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$。

【0204】在一些實施方式中，每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個$R^Y$取代，並且該2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、3員至7員的稠合的雜環基環、稠合的芳基環、或5員至6員的稠合的雜芳基環。在一些實施方式中，2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成吡唑基環、吡咯基環、異噁唑基環、呋喃基環、或二氧戊環基環，其各自視情況被1-5個$R^X$取代。在一些實施方式中，每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵素（例如，$CH_3$或氟）。

【0205】在一些實施方式中，$G^1$係環丙基、異噁唑基、苯基、或吡唑基，其各自視情況被1-5個$R^Z$取代。在一些實施方式中，每個$R^Z$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基（例如，$CH_3$）或鹵素（例如，氯）。

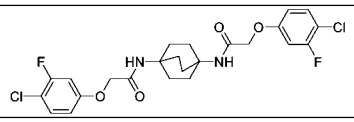
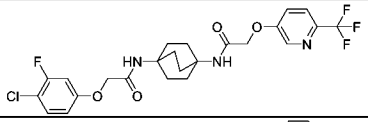
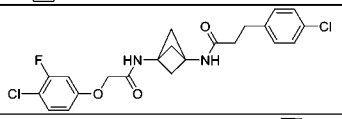
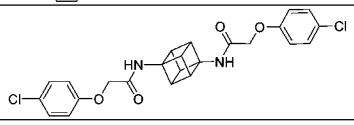
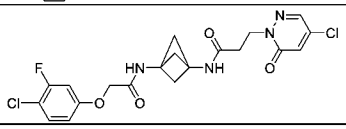
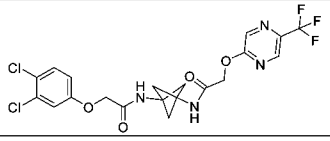
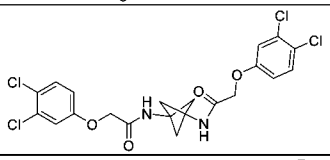
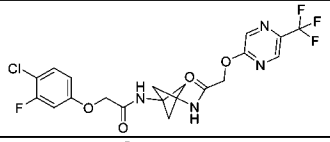
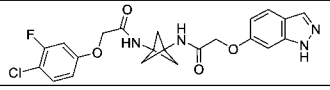
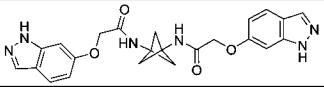
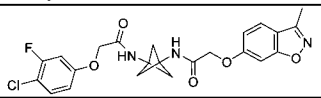
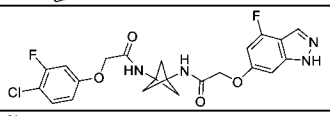
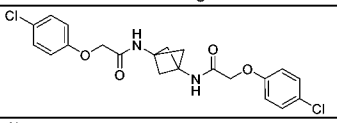
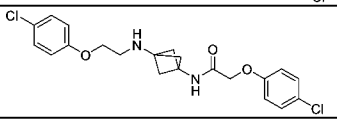
【0206】在一些實施方式中，$G^1$係環丙基、異噁唑基、或吡唑基，其各自視情況被1-5個$R^Z$取代。在一些實施方式中，每個$R^Z$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基（例如，$CH_3$）。

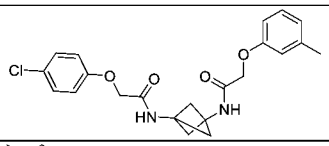
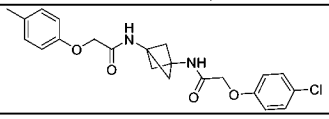
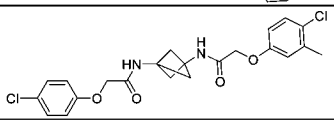
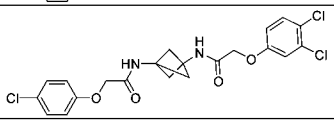
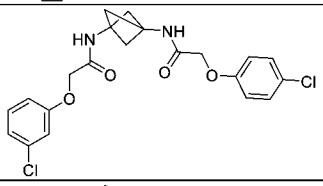
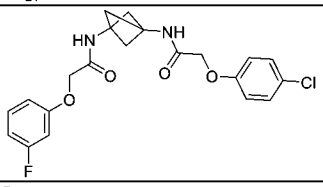
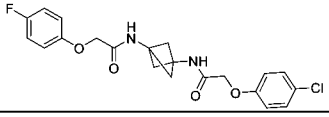
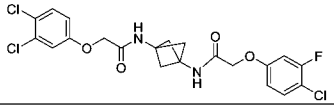
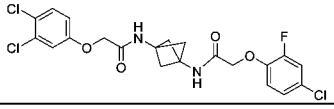
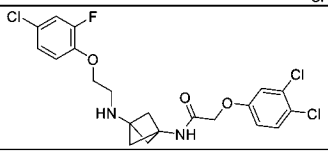
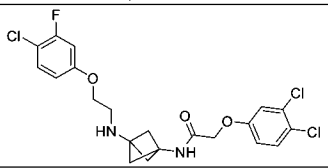
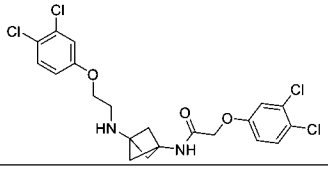
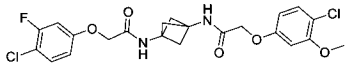
【0207】在一些實施方式中，該具有化學式(I)的化合物（例如，具有化學式 (I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-i)、(I-j)、(I-k) 或 (I-l) 之化合物）或者其藥學上可接受的鹽被配製成藥學上可接受的組成物，該組成物包含前述申請專利範圍中任一項所述的化合物和藥學上可接受的載體。

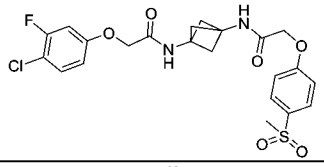
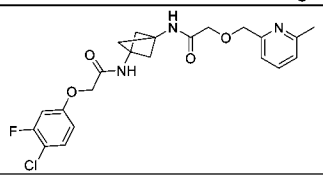
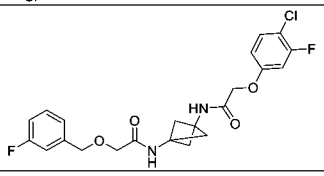
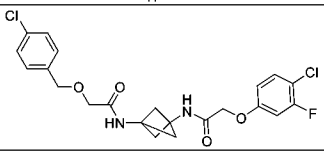
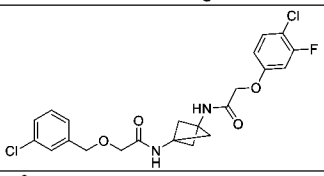
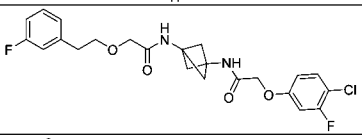
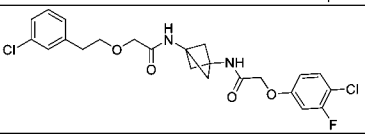
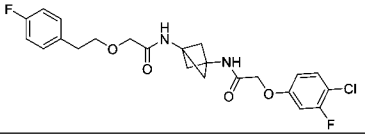
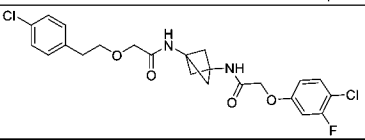
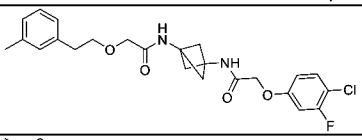
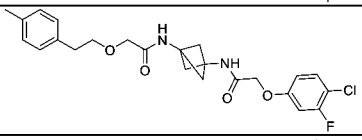
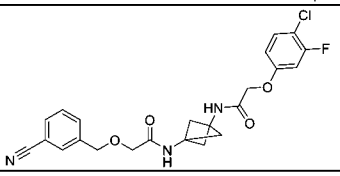
【0208】在一些實施方式中，該化合物選自在表1中列出的任何化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異

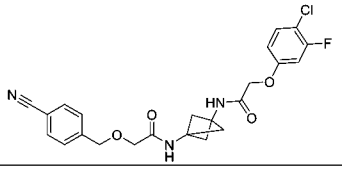
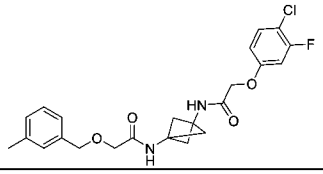
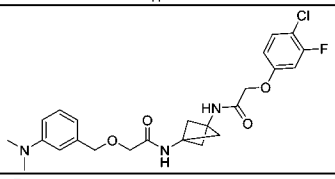
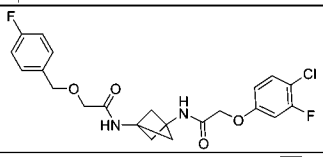
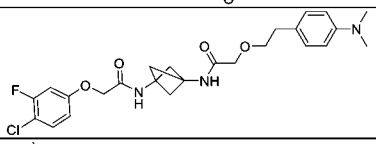
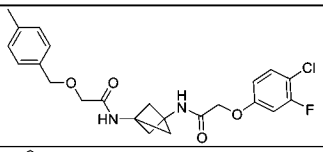
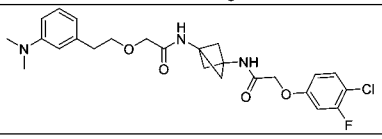
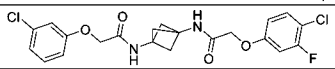
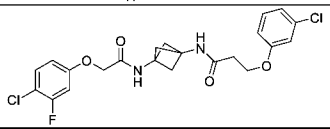
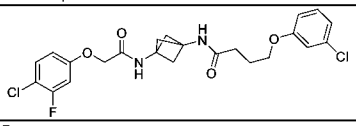
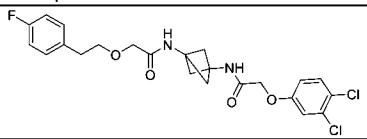
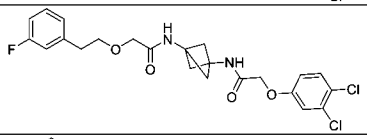
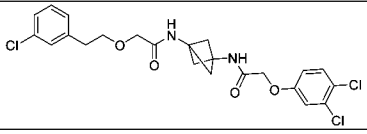
構物。

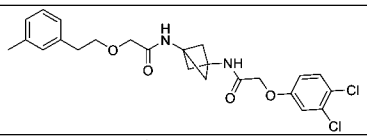
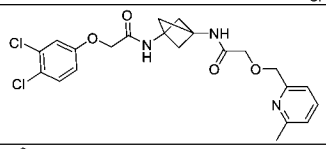
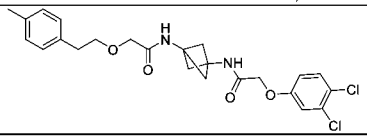
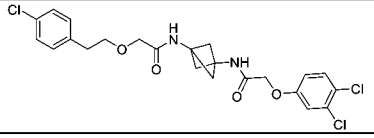
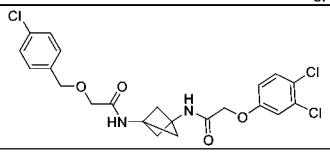
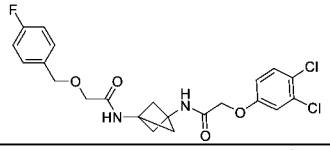
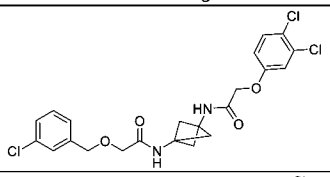
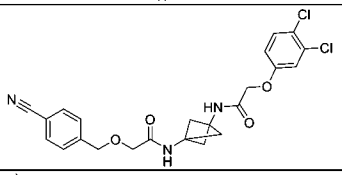
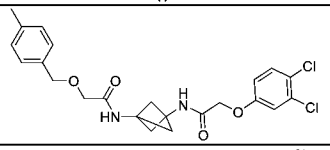
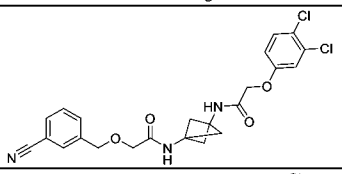
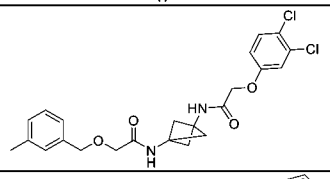
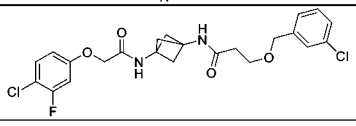
**表1**：本發明的示例性化合物

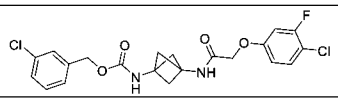
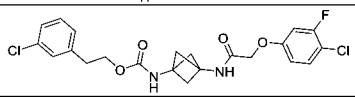
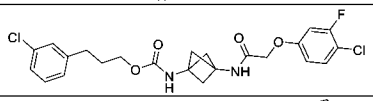
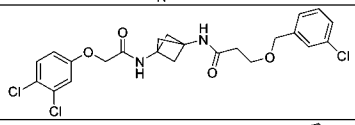
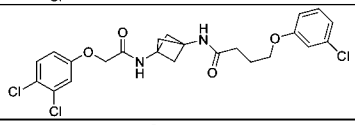
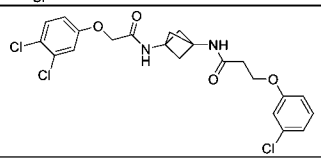
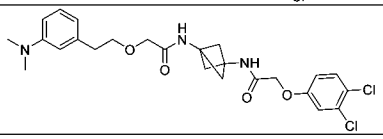
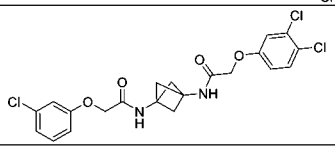
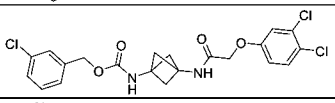
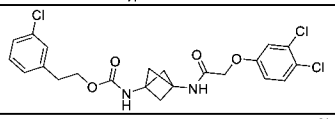
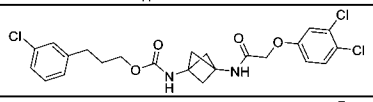
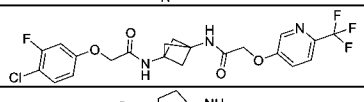
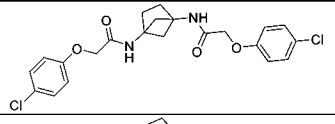
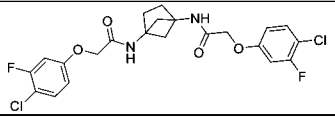
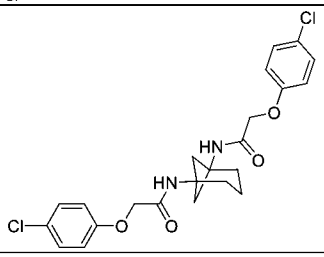
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **100** |  |
| **101** |  |
| **102** |  |
| **103** |  |
| **104** |  |
| **105** |  |
| **106** |  |
| **107** |  |
| **108** |  |
| **109** |  |
| **110** |  |
| **111** |  |
| **112** |  |
| **113** |  |

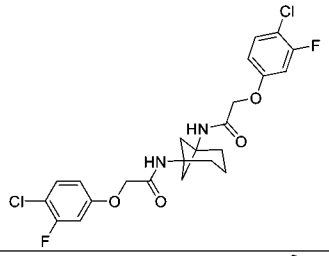
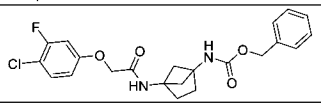
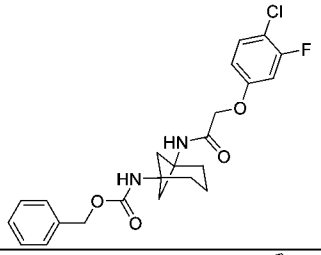
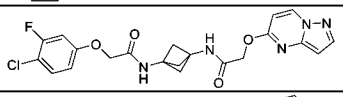
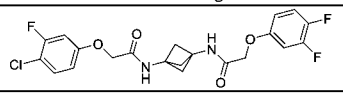
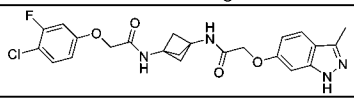
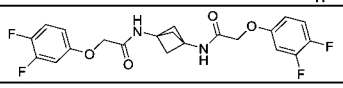
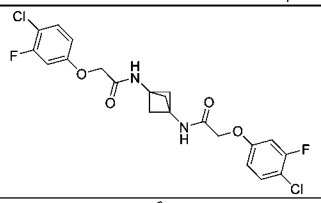
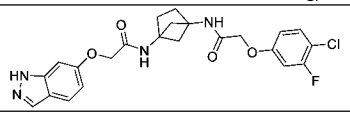
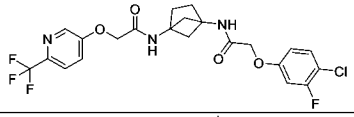
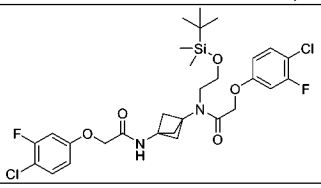
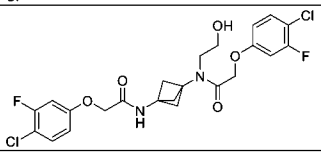
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 114 |  |
| 115 |  |
| 116 |  |
| 117 |  |
| 118 |  |
| 119 |  |
| 120 |  |
| 121 |  |
| 122 |  |
| 123 |  |
| 124 |  |
| 125 |  |
| 126 |  |

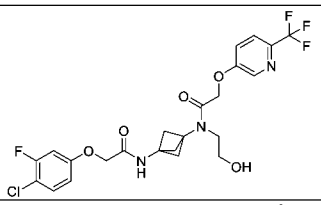
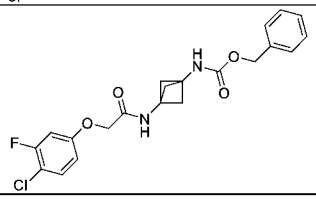
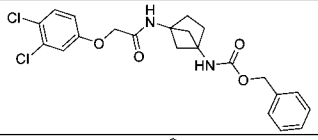
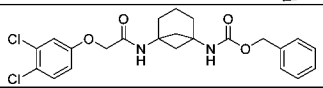
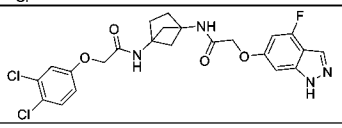
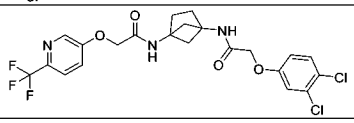
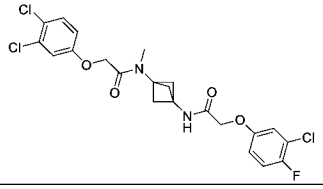
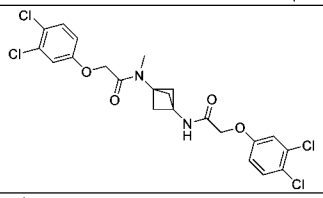
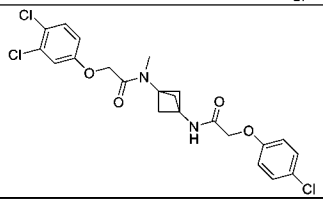
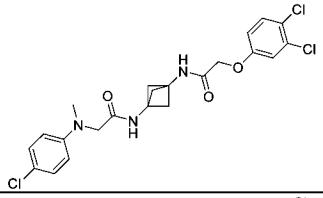
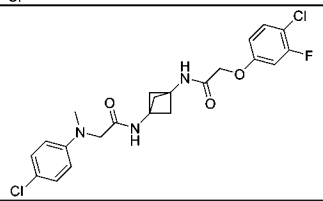
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **127** |  |
| **128** |  |
| **129** |  |
| **130** |  |
| **131** |  |
| **132** |  |
| **133** |  |
| **134** |  |
| **135** |  |
| **136** |  |
| **137** |  |
| **138** |  |

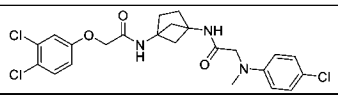
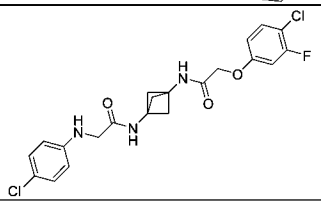
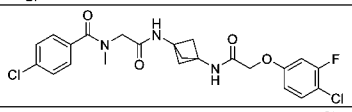
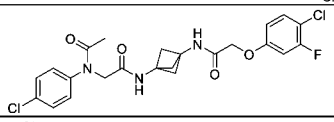
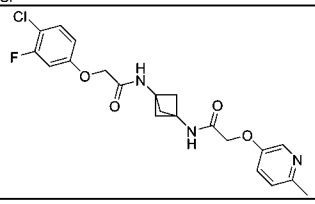
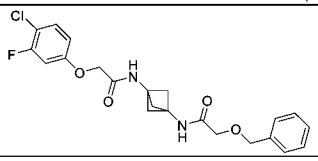
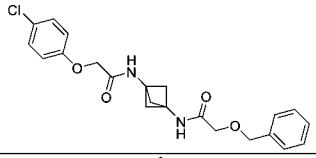
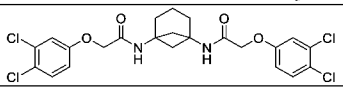
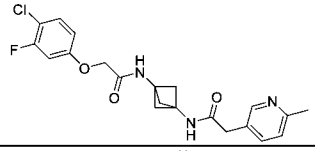
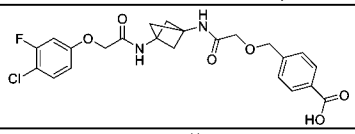
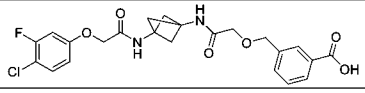
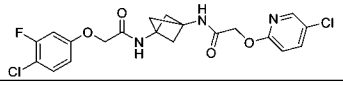
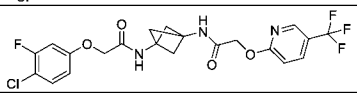
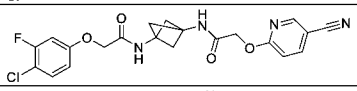
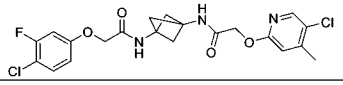
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 139 |  |
| 140 |  |
| 141 |  |
| 142 |  |
| 143 |  |
| 144 |  |
| 145 |  |
| 146 |  |
| 147 |  |
| 148 |  |
| 149 |  |
| 150 |  |
| 151 |  |

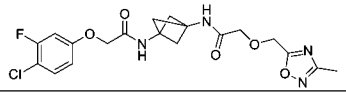
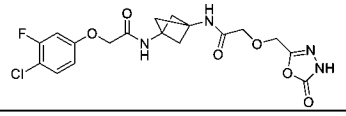
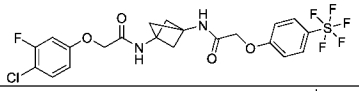
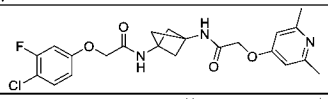
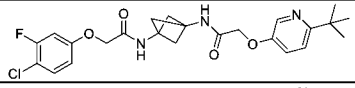
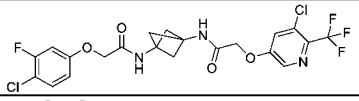
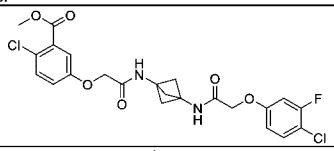
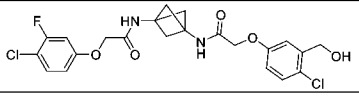
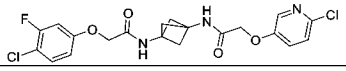
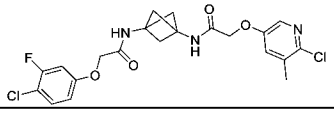
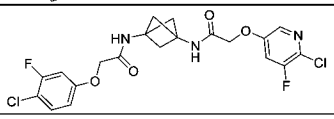
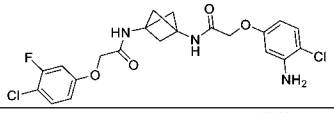
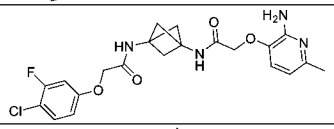
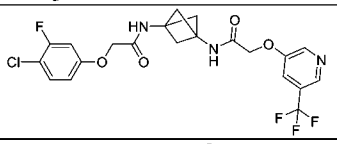
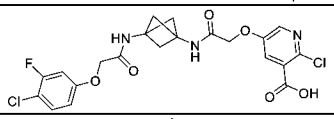
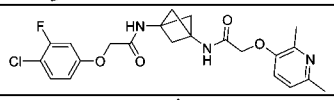
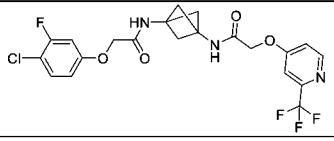
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 152 |  |
| 153 |  |
| 154 |  |
| 155 |  |
| 156 |  |
| 157 |  |
| 158 |  |
| 159 |  |
| 160 |  |
| 161 |  |
| 162 |  |
| 163 |  |

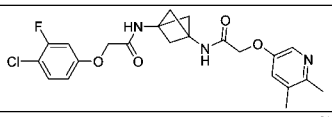
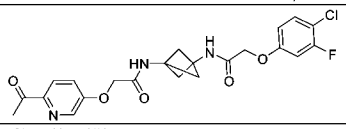
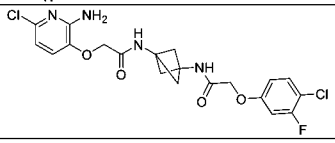
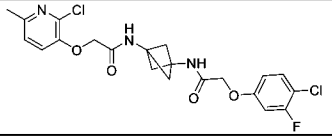
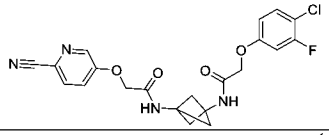
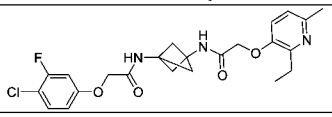
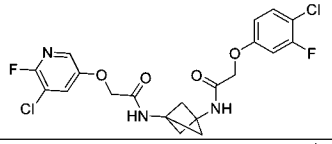
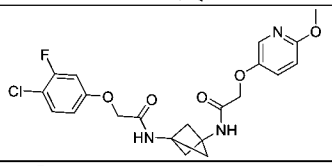
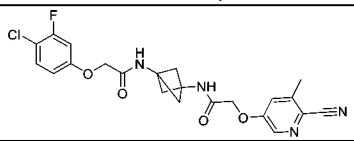
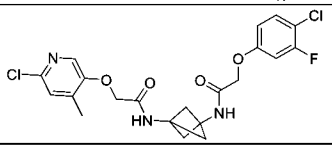
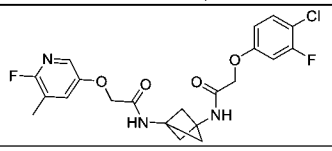
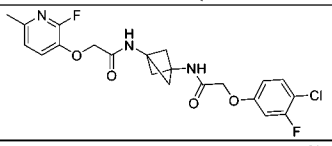
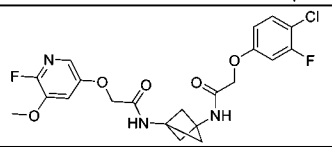
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 164 |  |
| 165 |  |
| 166 |  |
| 167 |  |
| 168 |  |
| 169 |  |
| 170 |  |
| 171 |  |
| 172 |  |
| 173 |  |
| 174 |  |
| 175 |  |
| 176 |  |
| 177 |  |
| 178 |  |

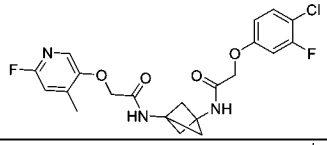
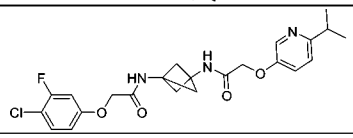
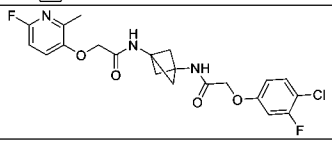
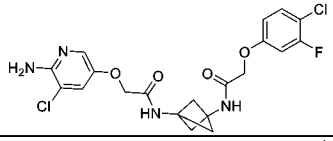
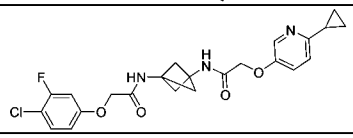
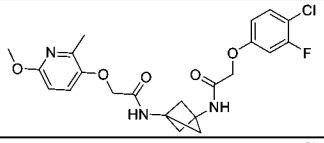
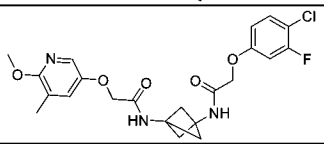
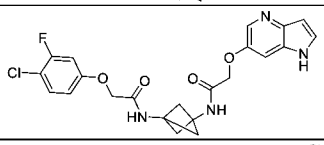
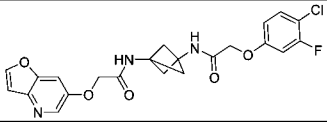
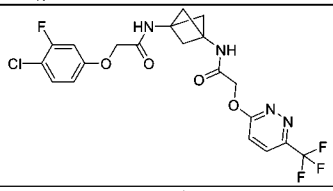
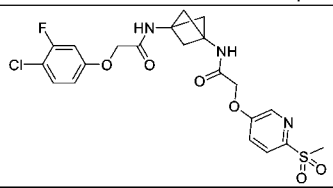
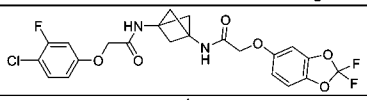
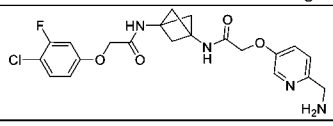
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 179 |  |
| 180 |  |
| 181 |  |
| 182 |  |
| 183 |  |
| 184 |  |
| 185 |  |
| 186 |  |
| 187 |  |
| 188 |  |
| 189 |  |
| 190 |  |

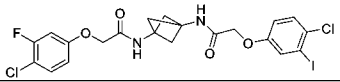
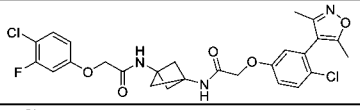
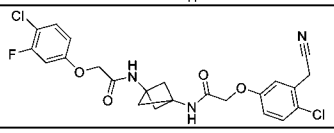
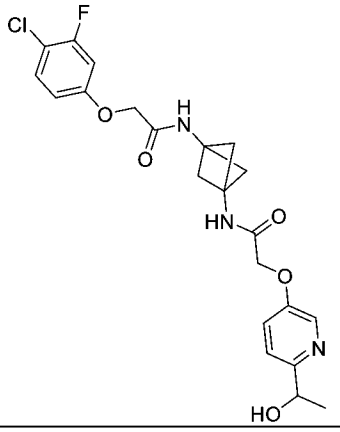
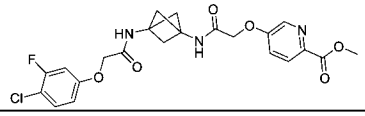
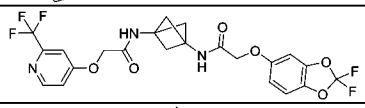
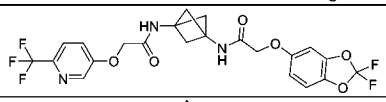
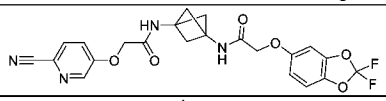
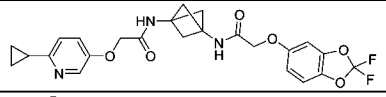
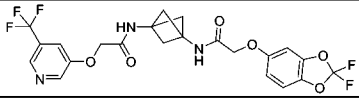
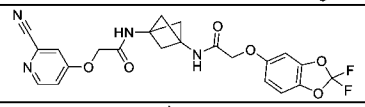
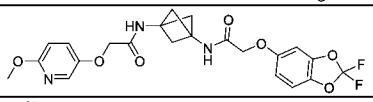
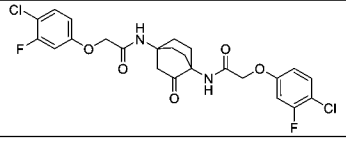
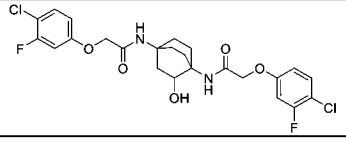
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 191 |  |
| 192 |  |
| 193 |  |
| 194 |  |
| 195 |  |
| 196 |  |
| 197 |  |
| 198 |  |
| 199 |  |
| 200 |  |
| 201 |  |

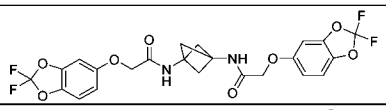
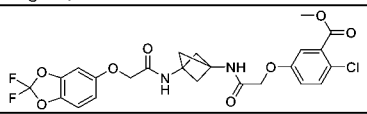
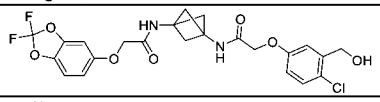
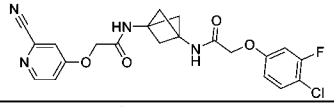
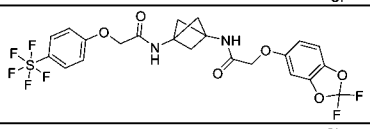
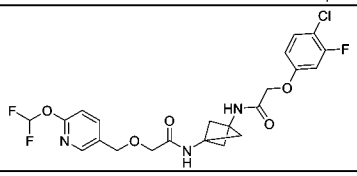
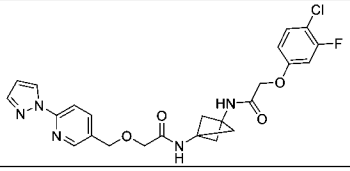
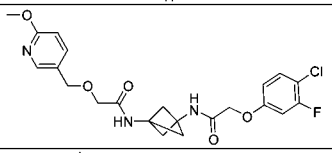
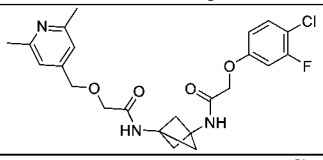
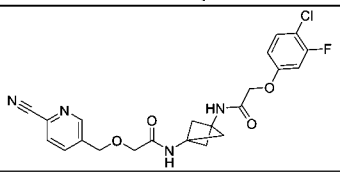
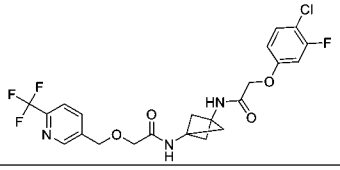
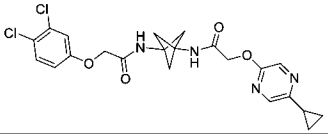
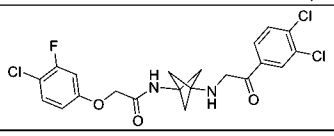
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 202 |  |
| 203 |  |
| 204 |  |
| 205 |  |
| 206 |  |
| 207 |  |
| 208 |  |
| 209 |  |
| 210 |  |
| 211 |  |
| 212 |  |
| 213 |  |
| 214 |  |
| 215 |  |
| 216 |  |

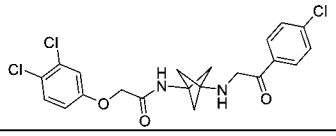
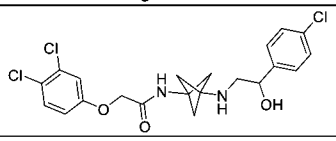
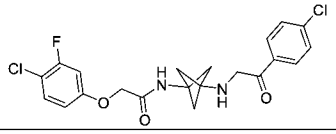
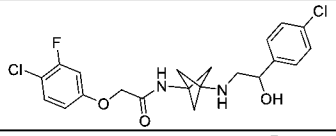
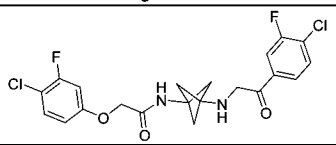
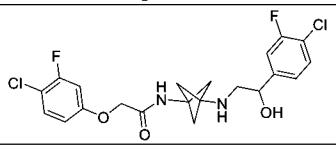
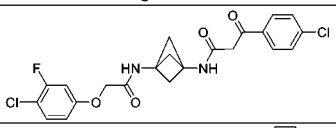
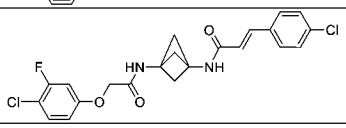
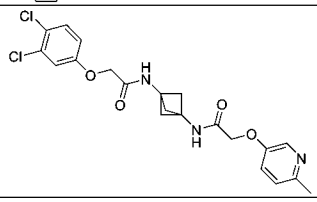
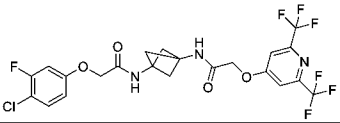
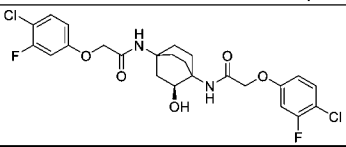
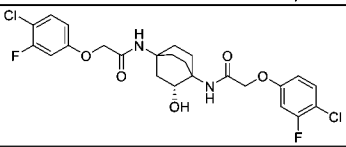
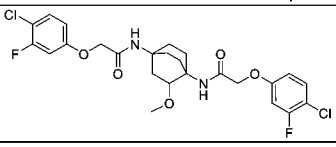
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 217 |  |
| 218 |  |
| 219 |  |
| 220 |  |
| 221 |  |
| 222 |  |
| 223 |  |
| 224 |  |
| 225 |  |
| 226 |  |
| 227 |  |
| 228 |  |
| 229 |  |
| 230 |  |
| 231 |  |
| 232 |  |
| 233 |  |

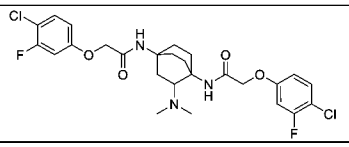
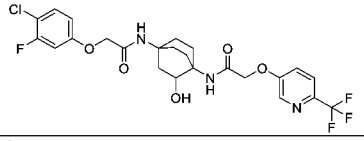
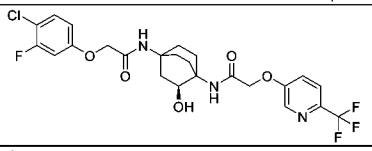
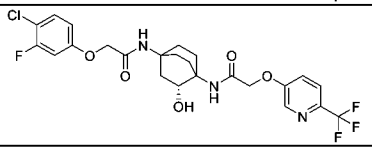
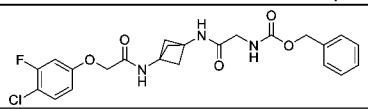
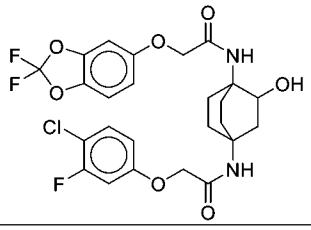
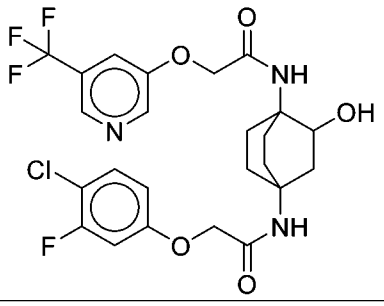
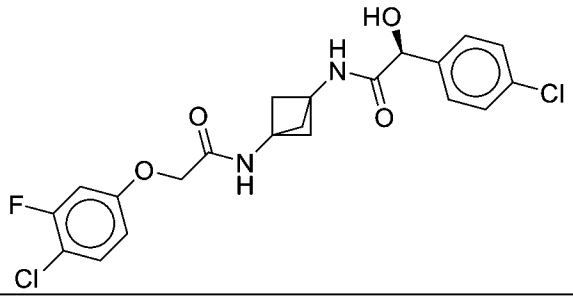
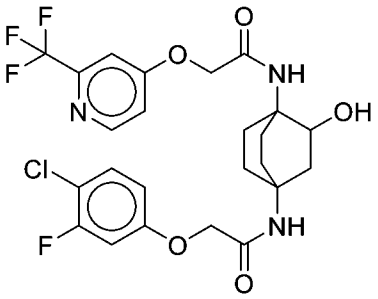
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 234 |  |
| 235 |  |
| 236 |  |
| 237 |  |
| 238 |  |
| 239 |  |
| 240 |  |
| 241 |  |
| 242 |  |
| 243 |  |
| 244 |  |
| 245 |  |
| 246 |  |

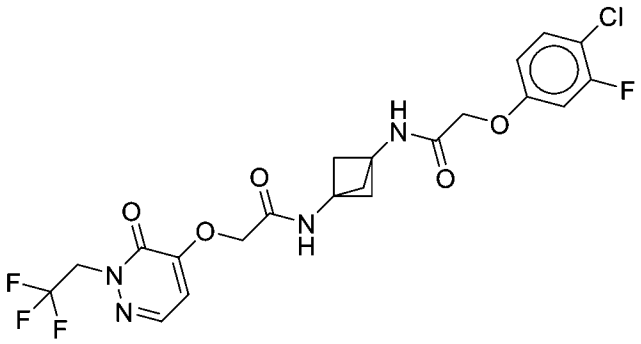
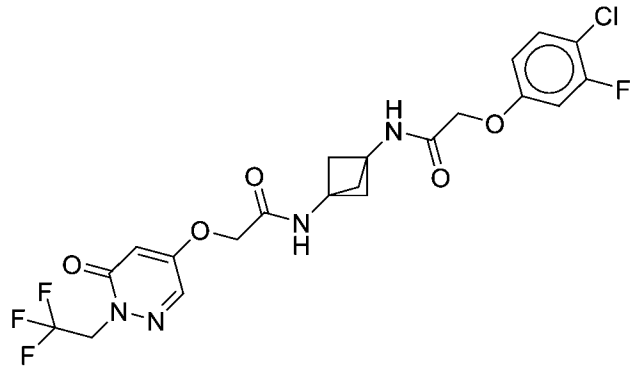
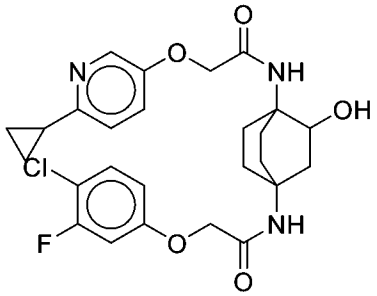
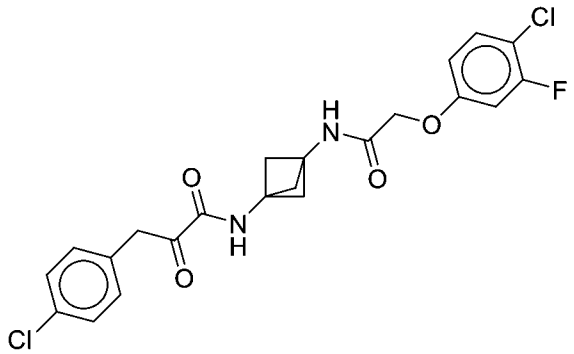
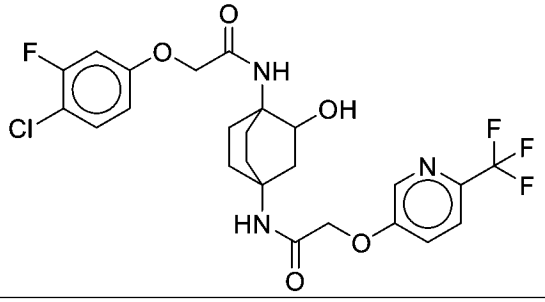
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 247 |  |
| 248 |  |
| 249 |  |
| 250 |  |
| 251 |  |
| 252 |  |
| 253 |  |
| 254 |  |
| 255 |  |
| 256 |  |
| 257 |  |
| 258 |  |
| 259 |  |

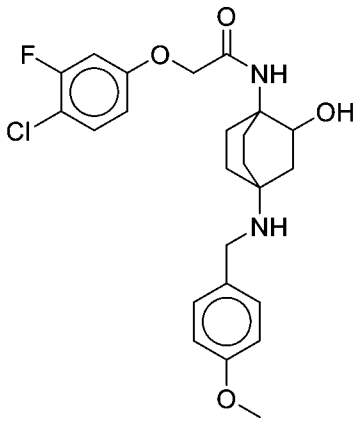
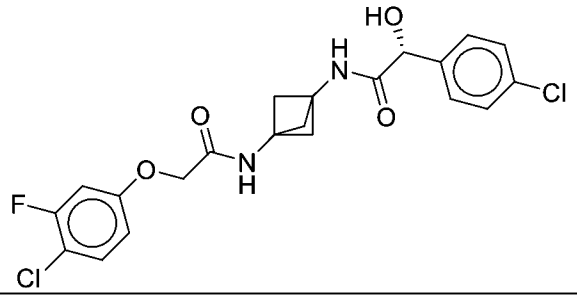
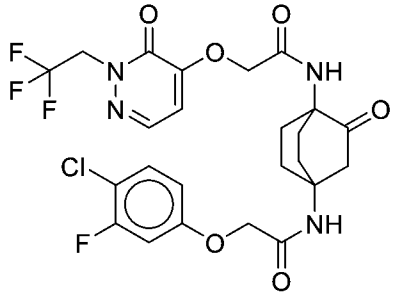
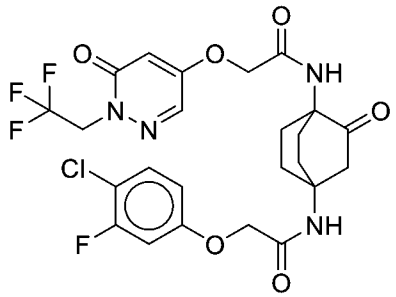
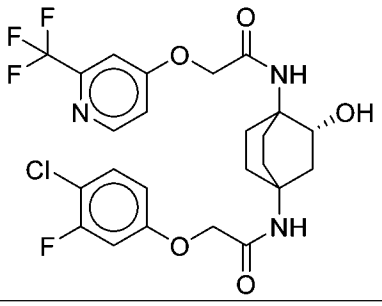
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 260 |  |
| 261 |  |
| 262 |  |
| 263 |  |
| 264 |  |
| 265 |  |
| 266 |  |
| 267 |  |
| 268 |  |
| 269 |  |
| 270 |  |
| 271 |  |
| 272 |  |
| 273 |  |

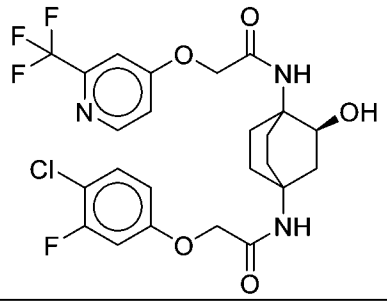
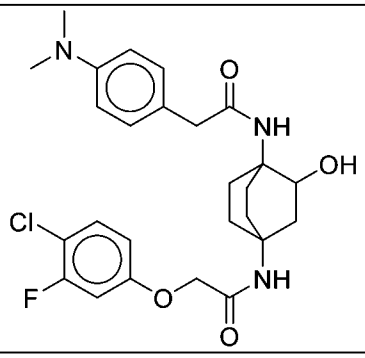
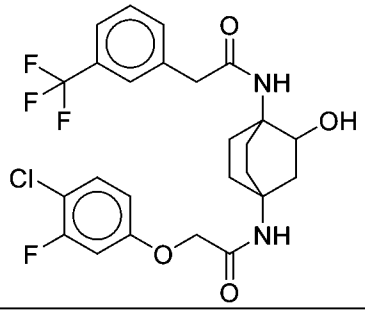
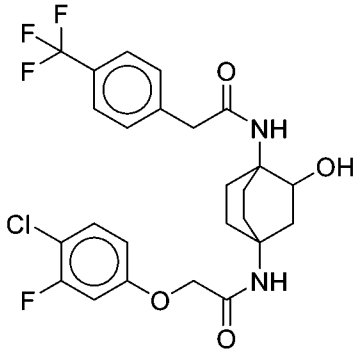
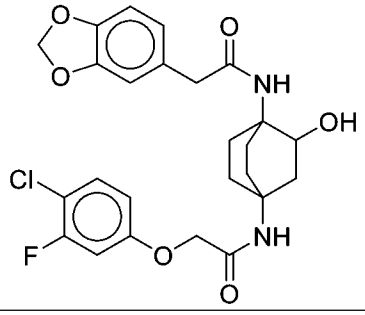
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 274 |  |
| 275 |  |
| 276 |  |
| 277 |  |
| 278 |  |
| 279 |  |
| 280 |  |
| 281 |  |
| 282 |  |
| 283 |  |
| 284 |  |
| 285 |  |
| 286 |  |

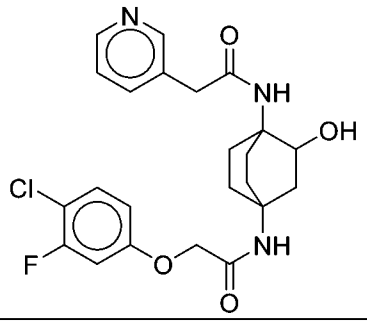
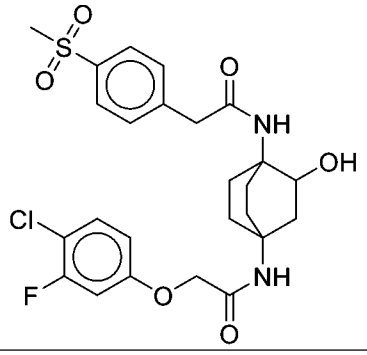
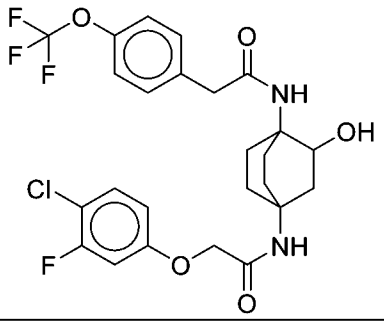
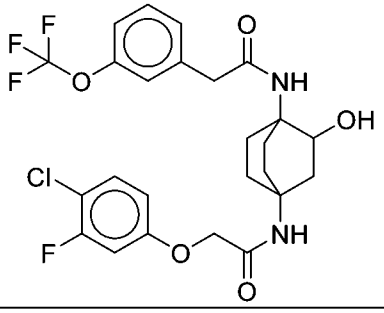
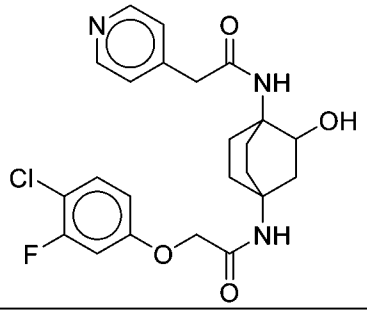
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 287 |  |
| 288 |  |
| 289 |  |
| 290 |  |
| 291 |  |
| 292 |  |
| 293 |  |
| 294 |  |
| 295 |  |
| 296 |  |
| 297 |  |
| 298 |  |
| 299 |  |

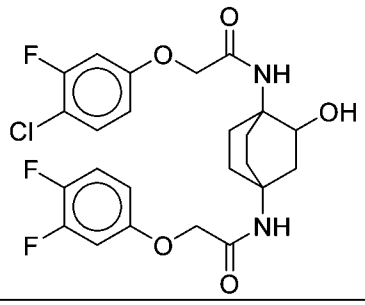
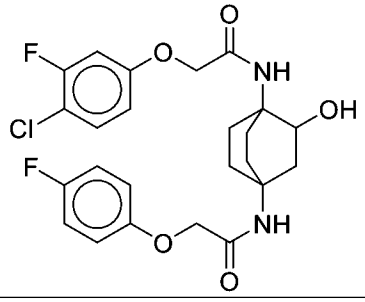
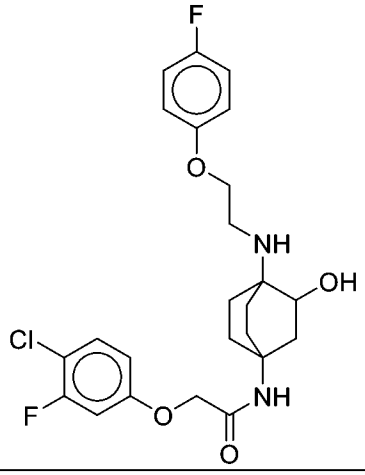
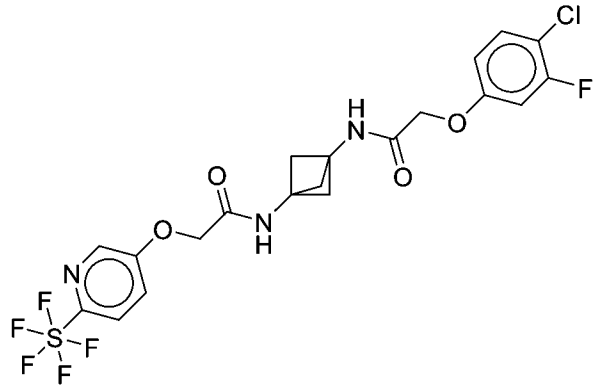
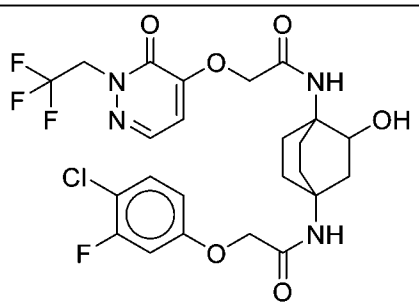
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 300 |  |
| 301 |  |
| 302 |  |
| 303 |  |
| 304 |  |
| 305 |  |
| 306 |  |
| 307 |  |
| 308 |  |

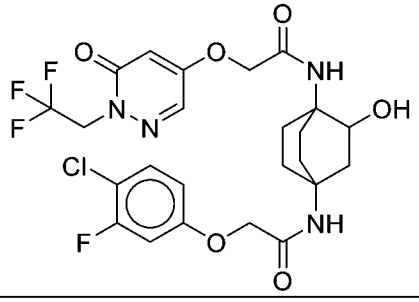
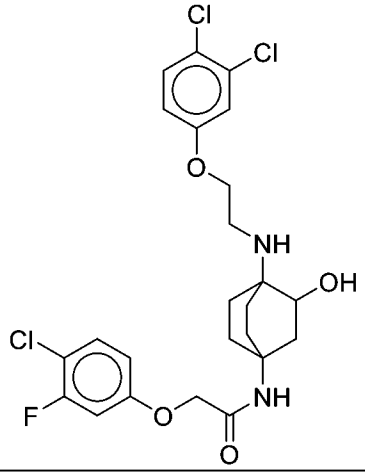
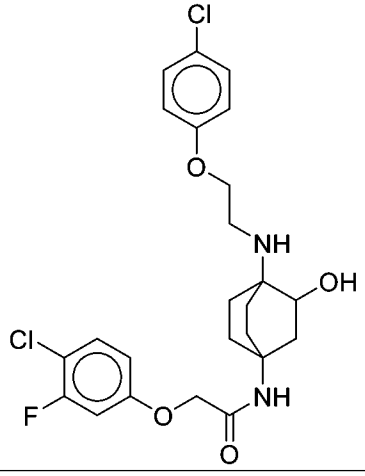
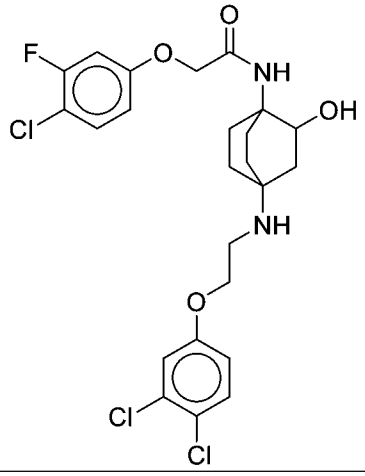
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 309 |  |
| 310 |  |
| 311 |  |
| 312 |  |
| 313 |  |

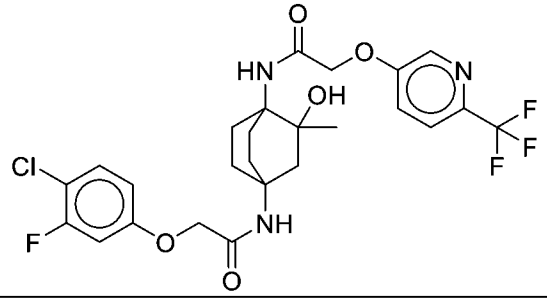
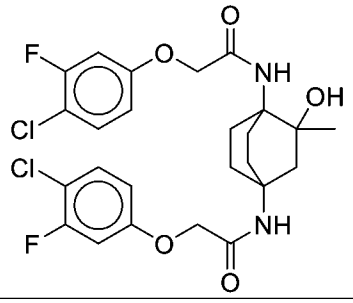
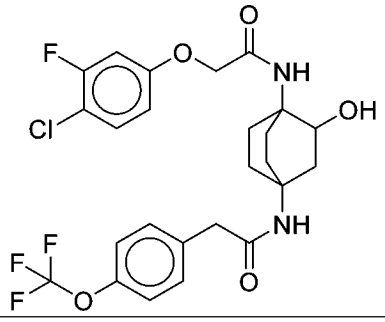
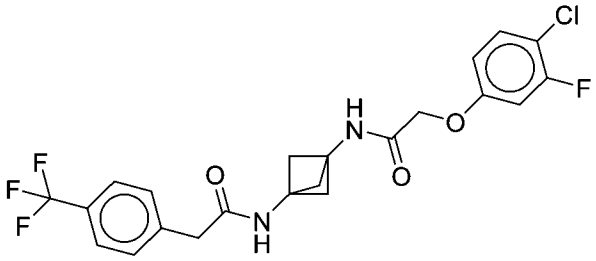
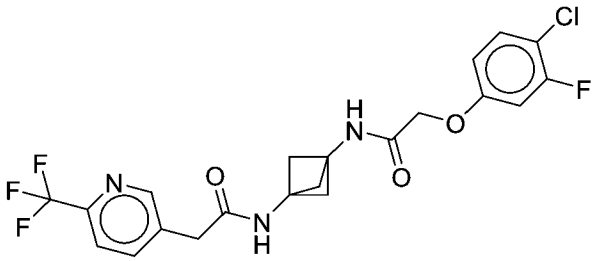
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **314** |  |
| **315** |  |
| **316** |  |
| **317** |  |
| **318** |  |

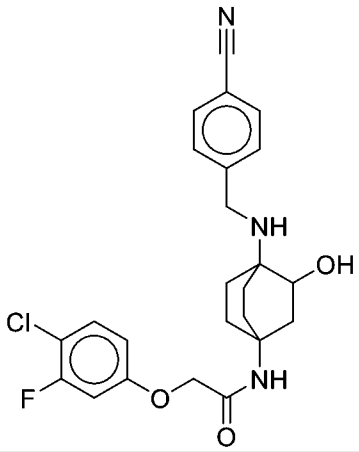
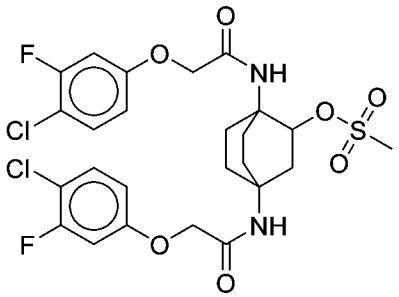
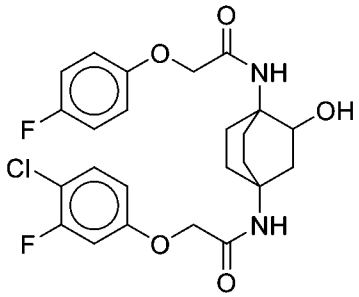
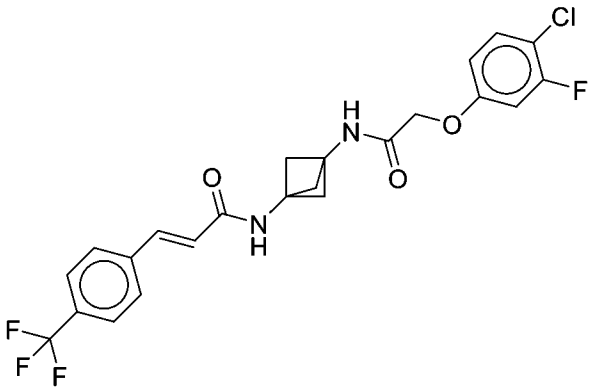
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **319** |  |
| **320** |  |
| **321** |  |
| **322** |  |
| **323** |  |

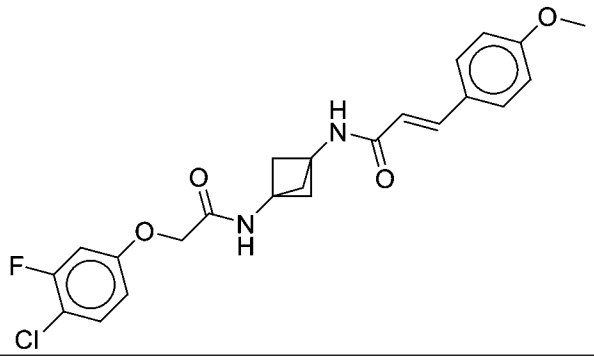
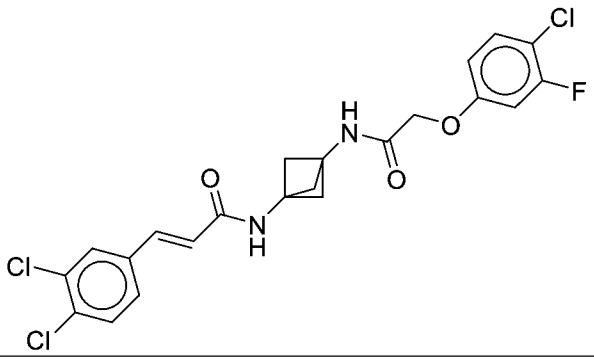
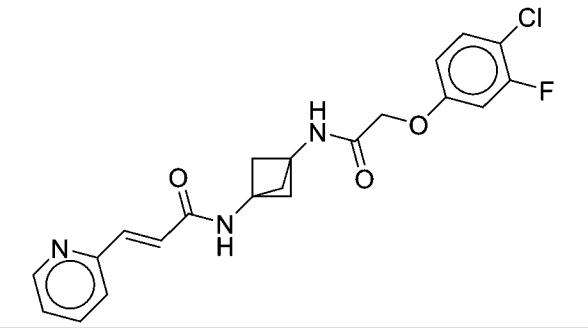
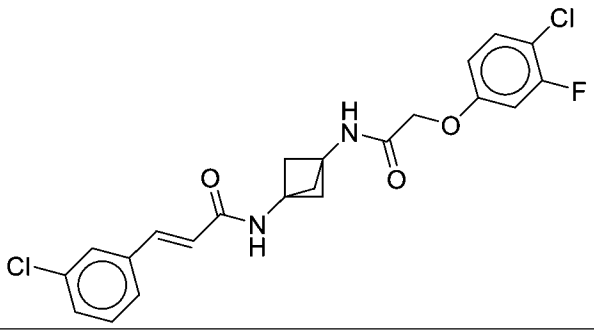
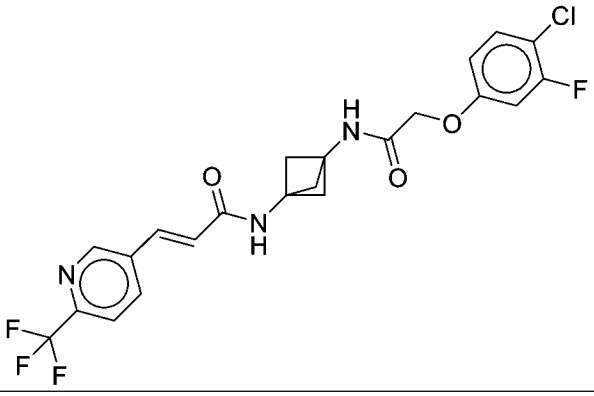
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **324** |  |
| **325** |  |
| **326** |  |
| **327** |  |
| **328** |  |

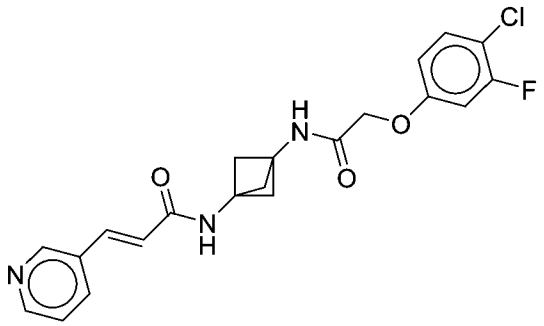
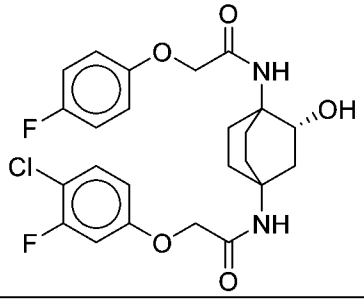
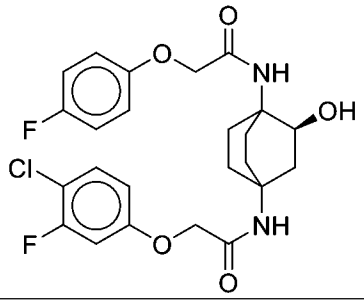
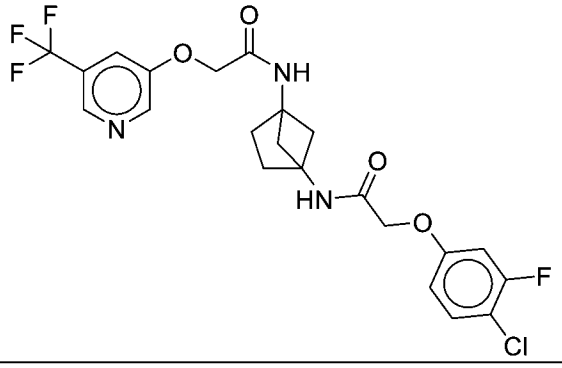
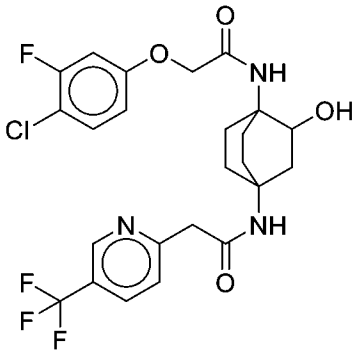
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **329** |  |
| **330** |  |
| **331** |  |
| **332** |  |
| **333** |  |

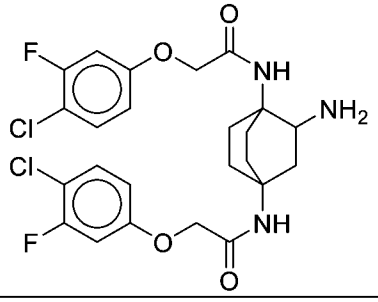
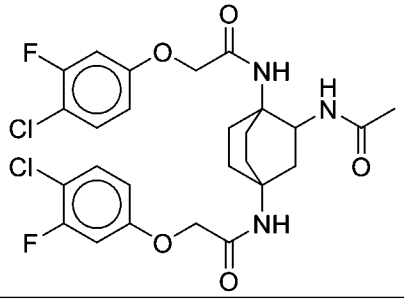
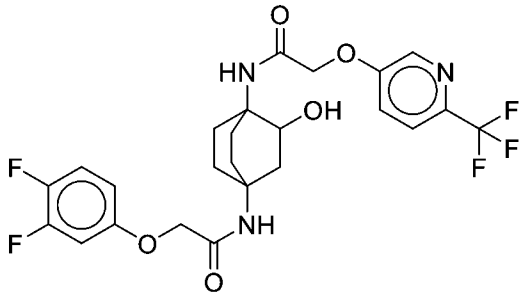
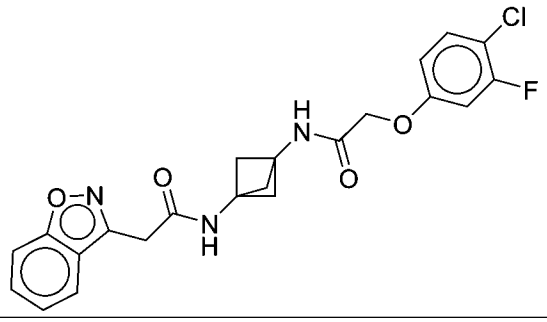
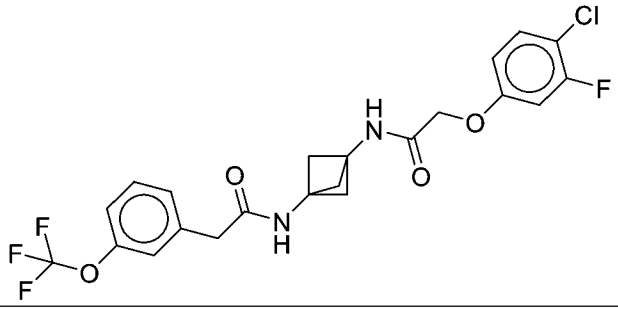
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **334** |  |
| **335** |  |
| **336** |  |
| **337** |  |

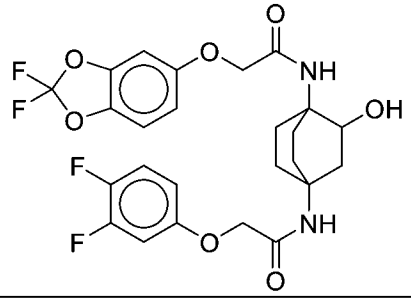
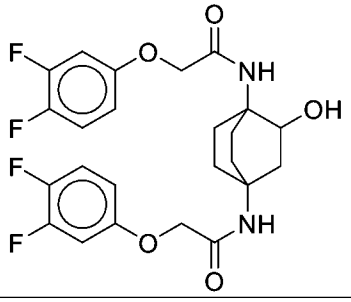
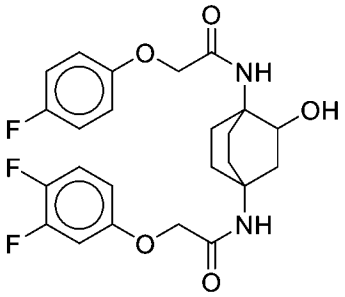
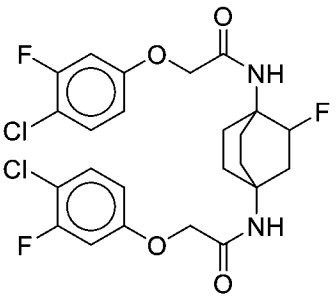
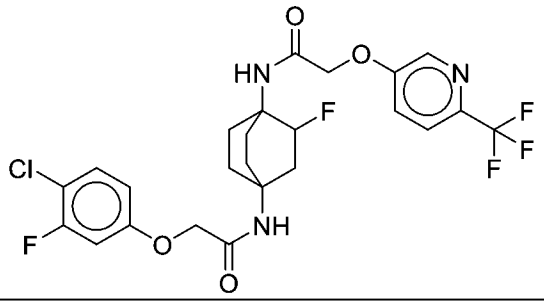
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **338** |  |
| **339** |  |
| **340** |  |
| **341** |  |
| **342** |  |

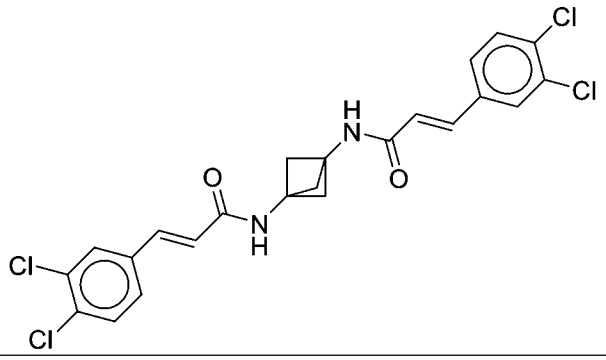
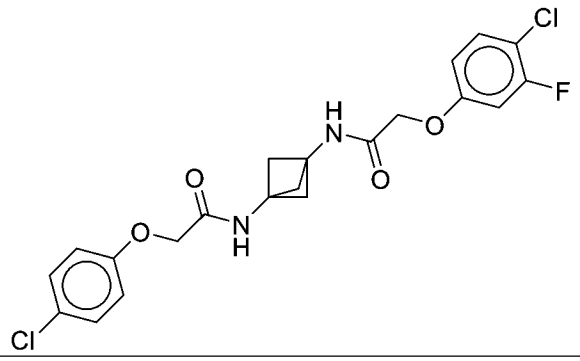
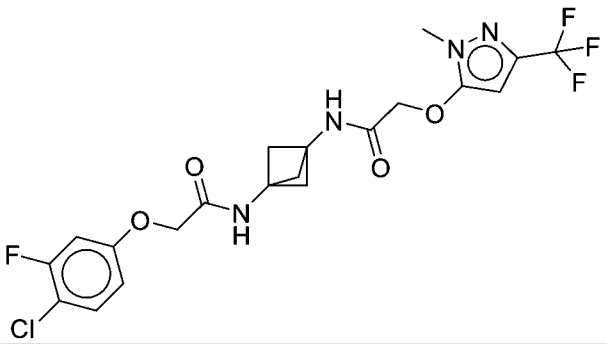
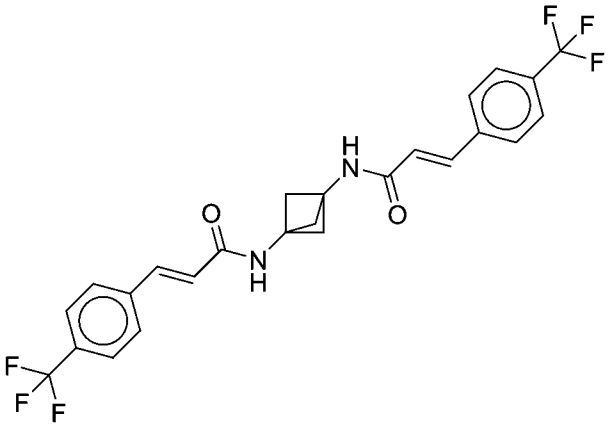
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **343** |  |
| **344** |  |
| **345** |  |
| **346** |  |

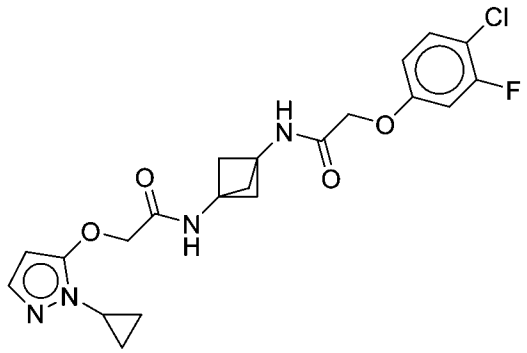
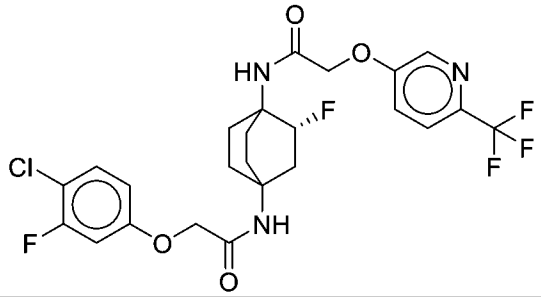
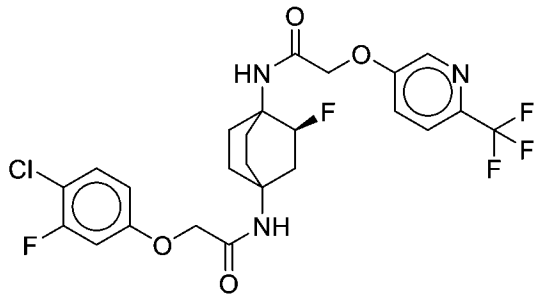
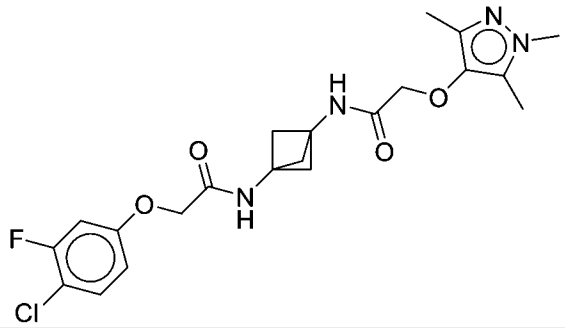
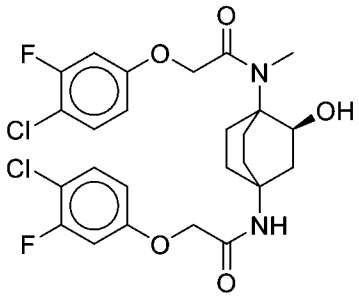
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **347** |  |
| **348** |  |
| **349** |  |
| **350** |  |
| **351** |  |

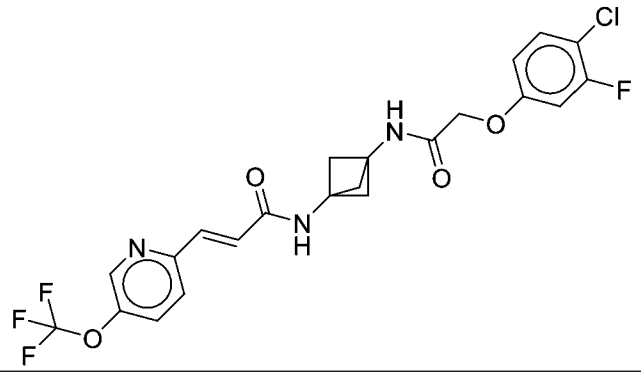
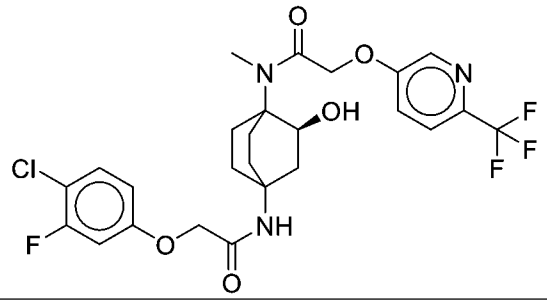
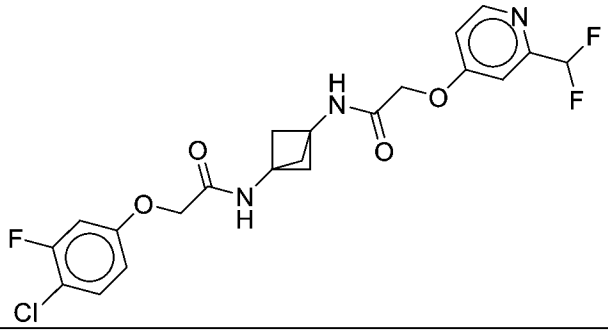
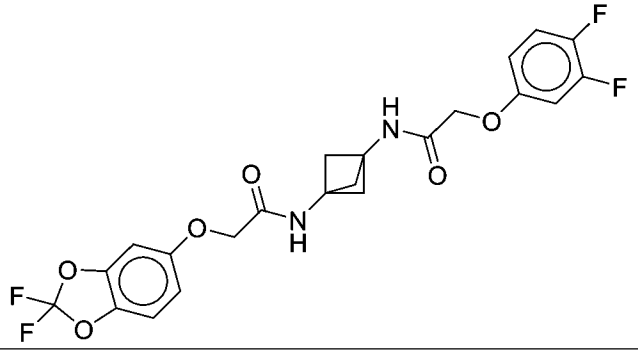
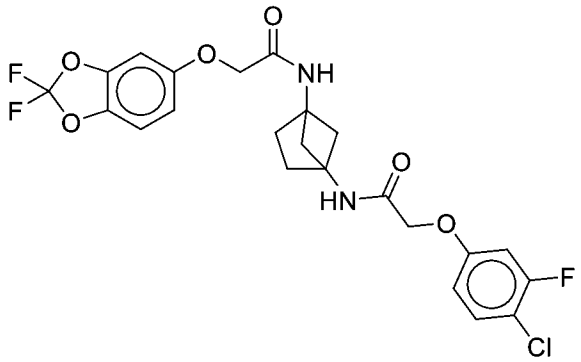
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 352 |  |
| 353 |  |
| 354 |  |
| 355 |  |
| 356 |  |

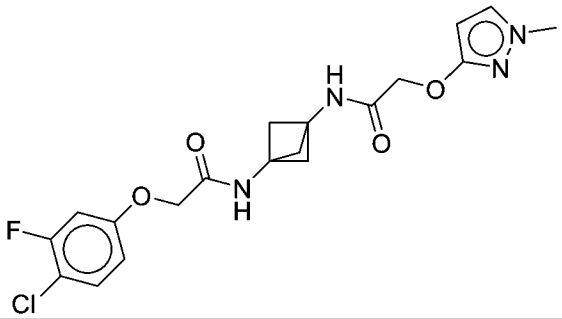
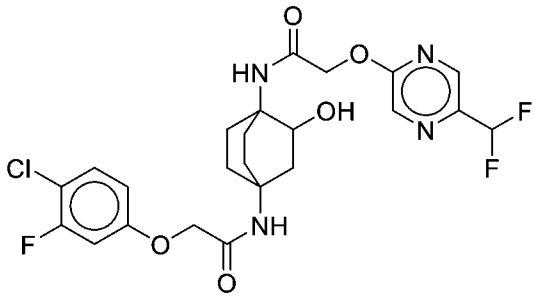
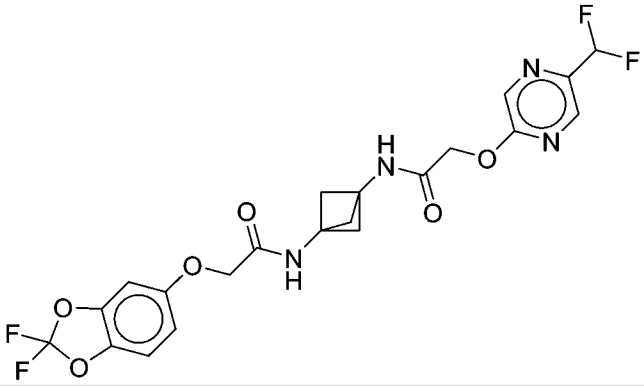
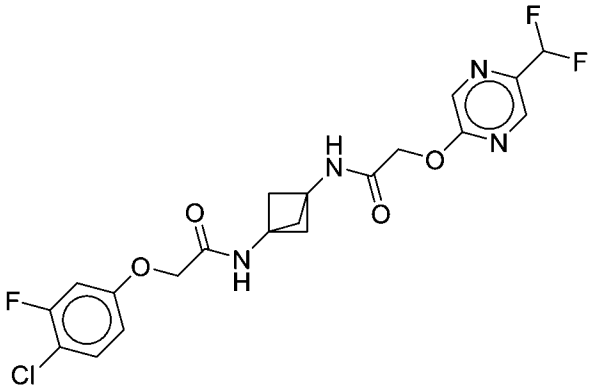
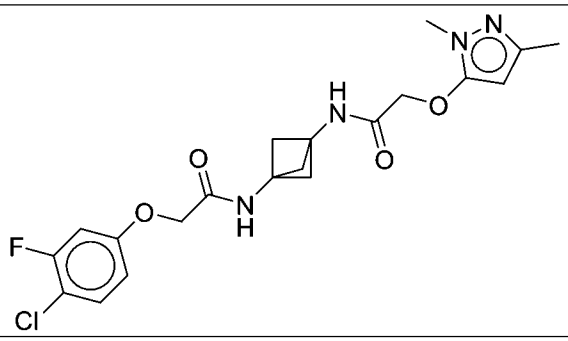
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 357 |  |
| 358 |  |
| 359 |  |
| 360 |  |
| 361 |  |

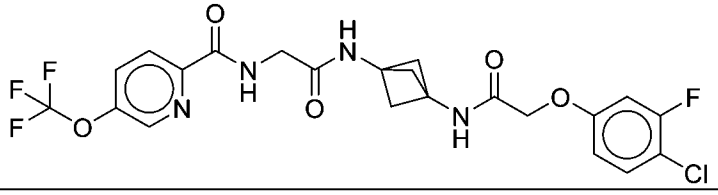
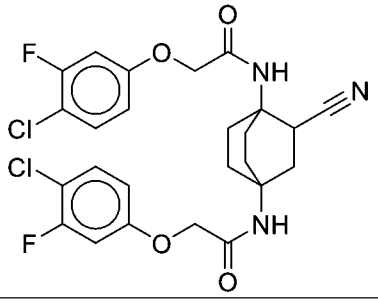
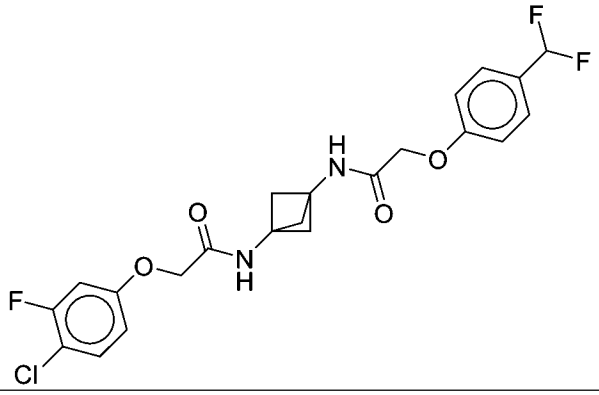
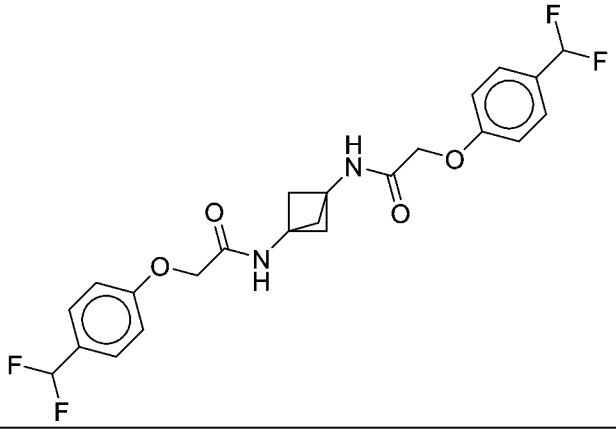
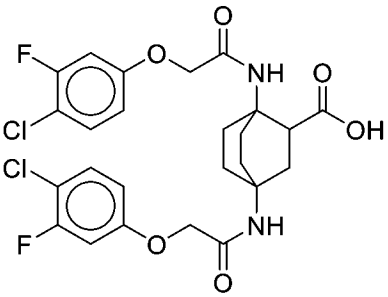
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **362** |  |
| **363** |  |
| **364** |  |
| **365** |  |
| **366** |  |

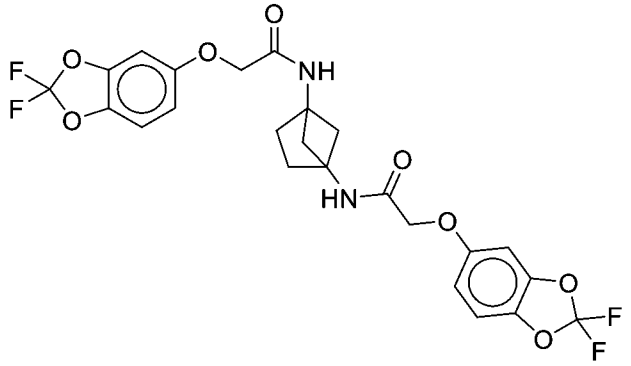
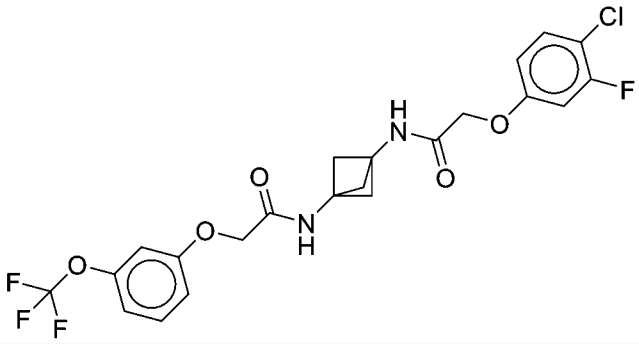
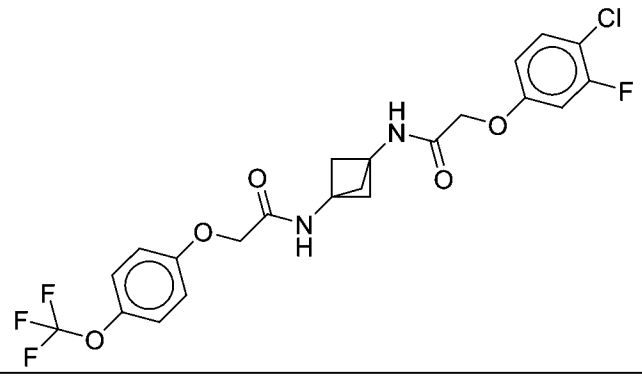
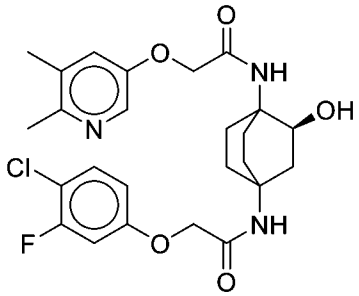
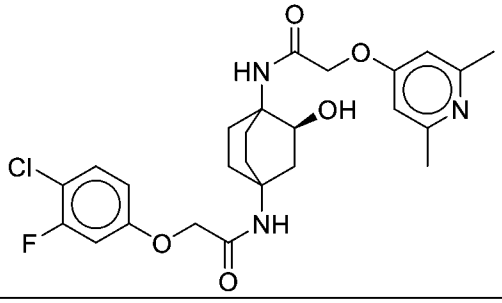
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **367** |  |
| **368** |  |
| **369** |  |
| **370** |  |

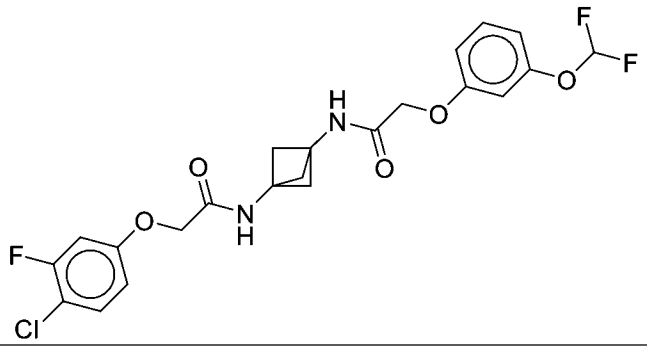
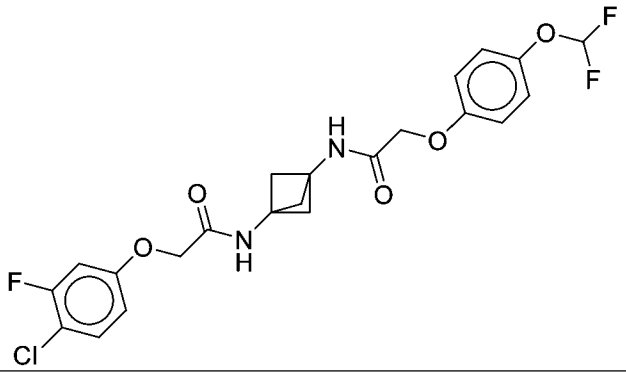
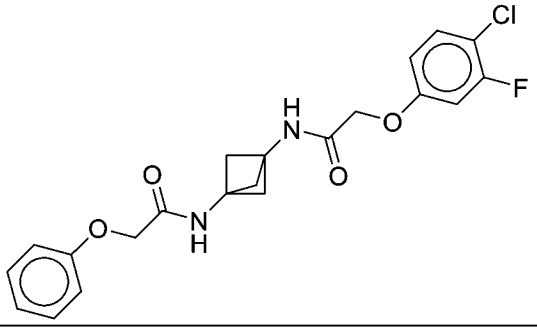
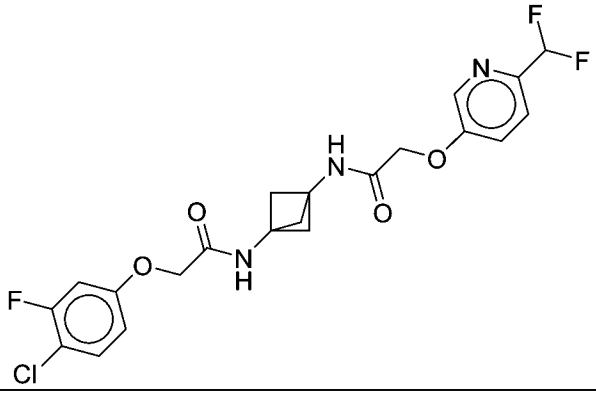
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 371 |  |
| 372 |  |
| 373 |  |
| 374 |  |
| 375 |  |

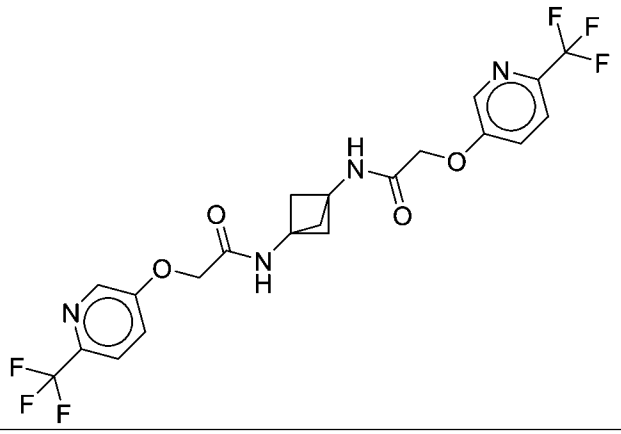
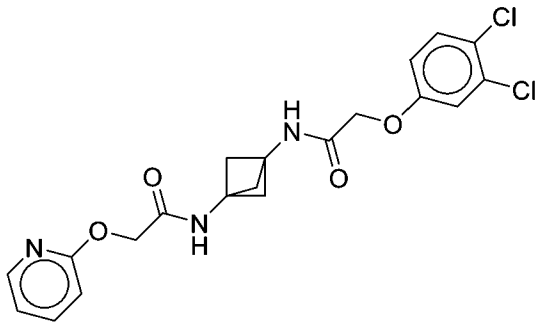
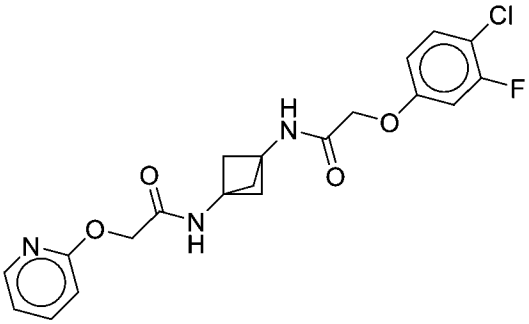
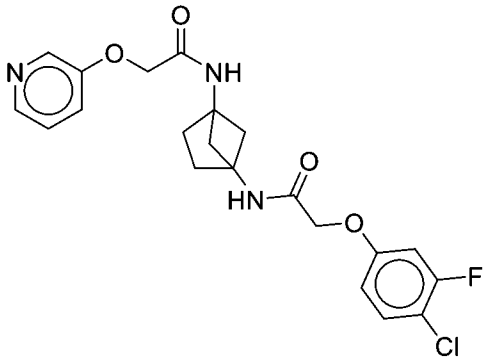
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 376 |  |
| 377 |  |
| 378 |  |
| 379 |  |
| 380 |  |

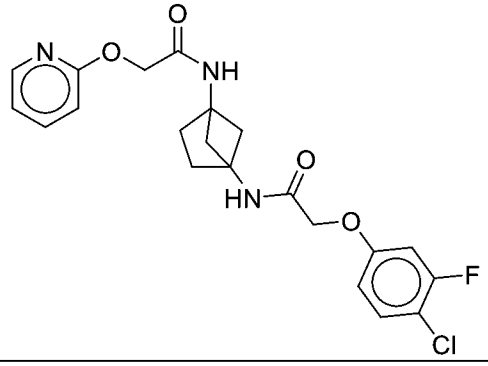
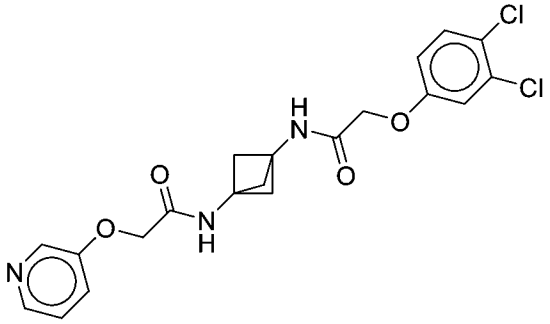
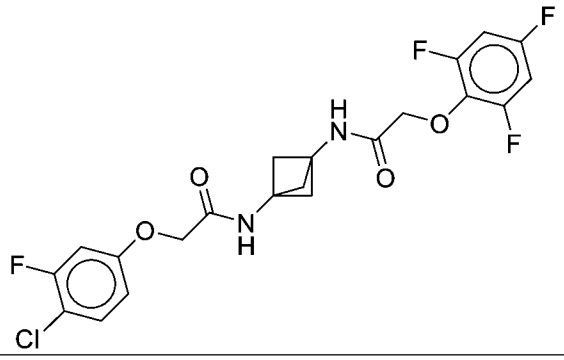
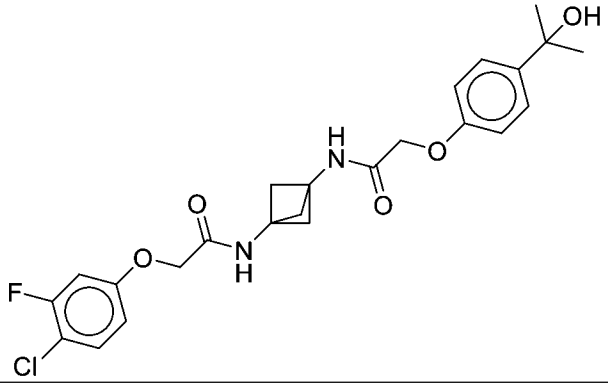
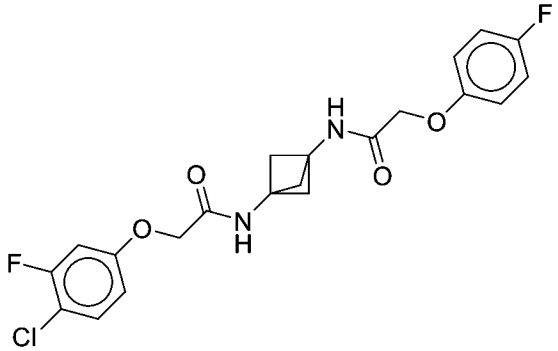
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **381** |  |
| **382** |  |
| **383** |  |
| **384** |  |
| **385** |  |

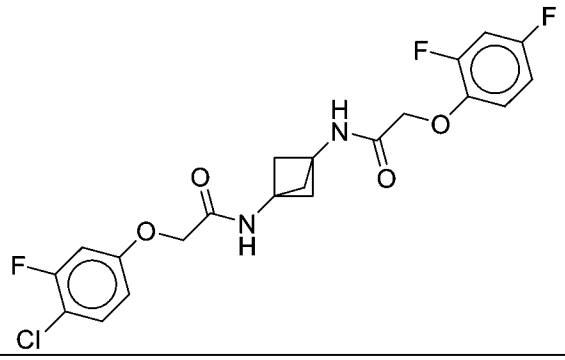
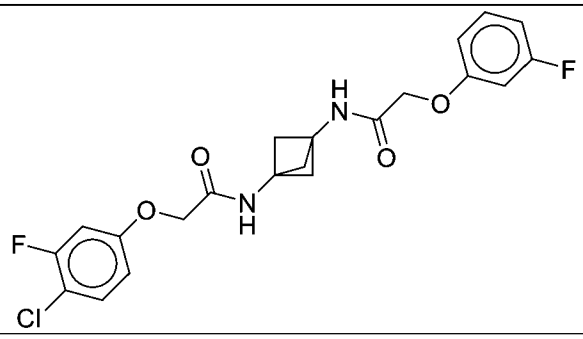
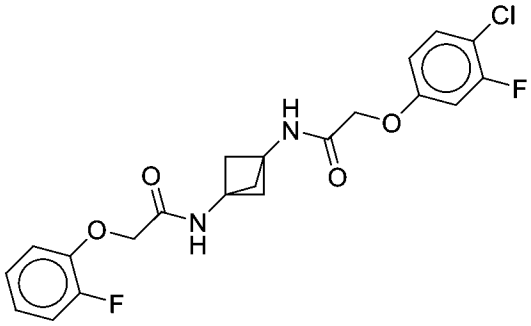
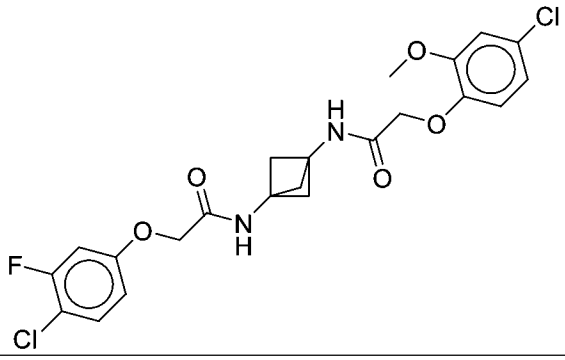
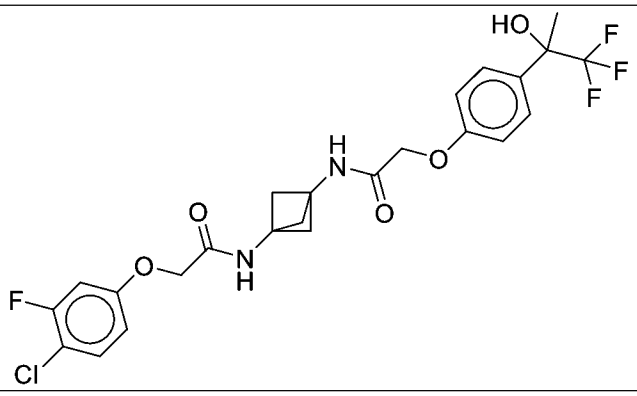
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **386** |  |
| **387** |  |
| **388** |  |
| **389** |  |
| **390** |  |

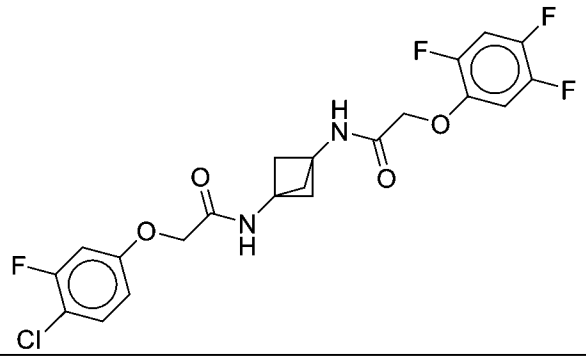
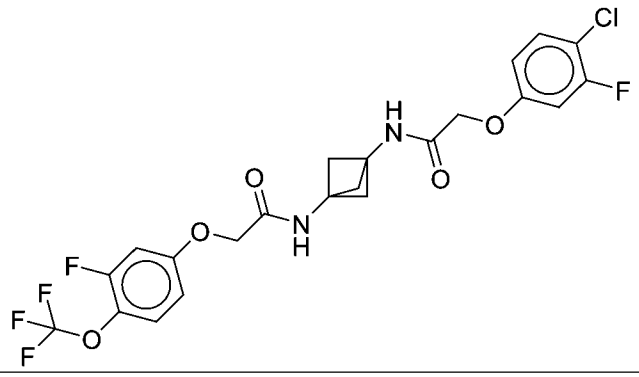
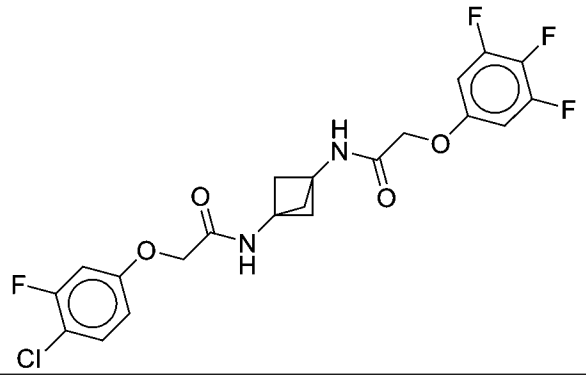
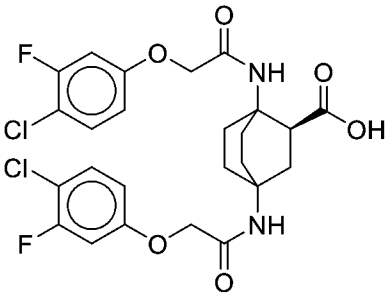
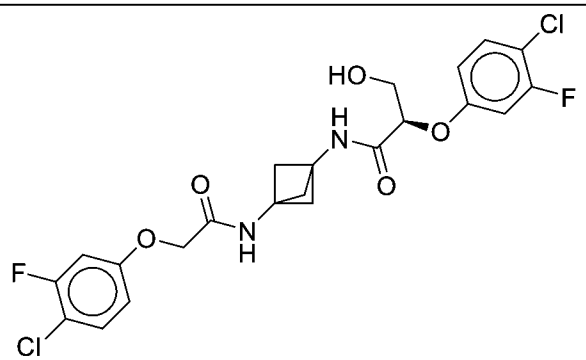
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **391** |  |
| **392** |  |
| **393** |  |
| **394** |  |
| **395** |  |

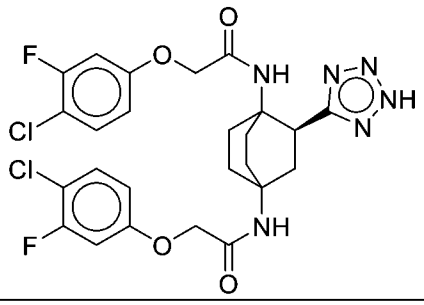
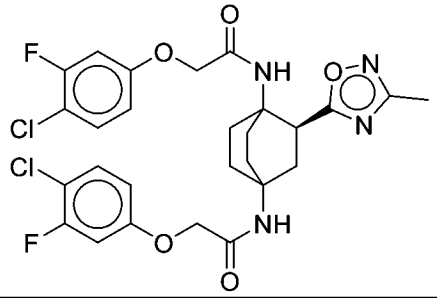
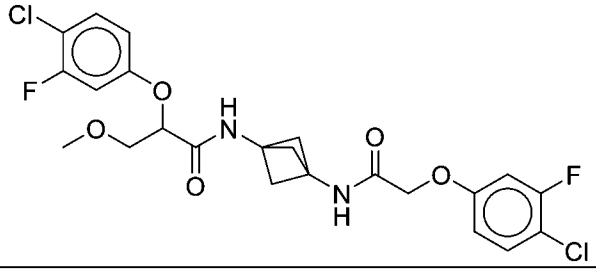
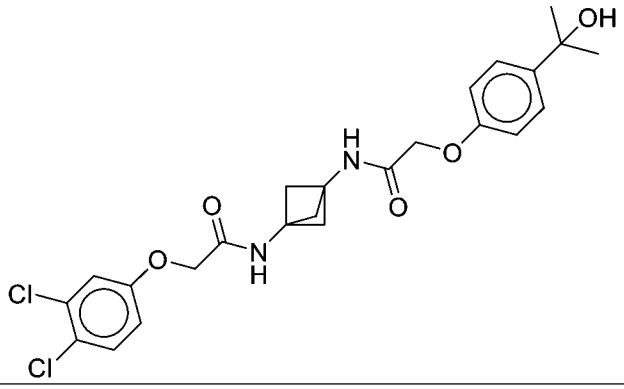
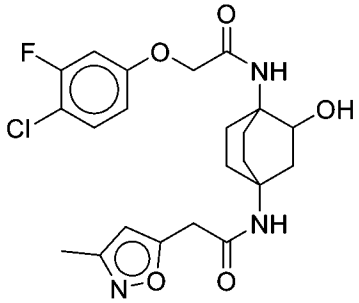
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **396** |  |
| **397** |  |
| **398** |  |
| **399** |  |

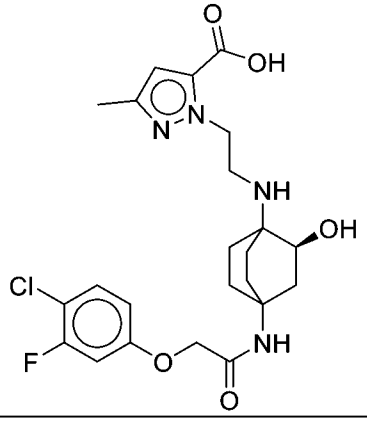
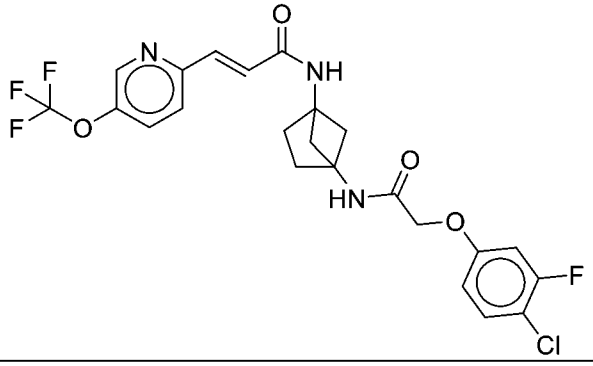
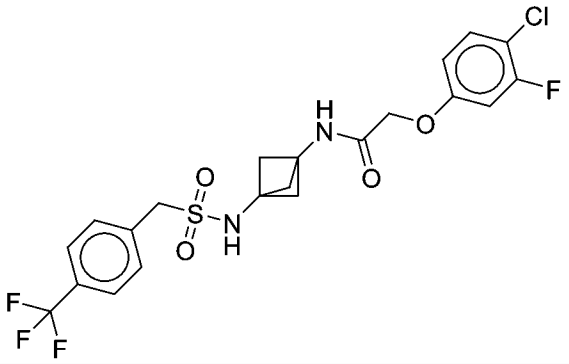
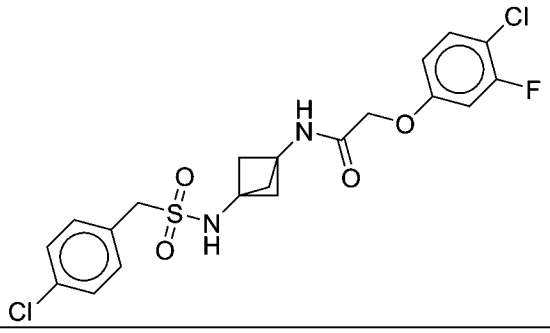
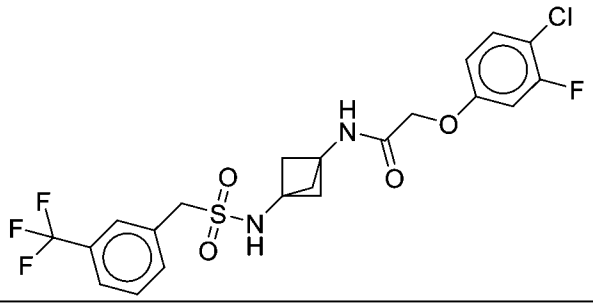
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 400 |  |
| 401 |  |
| 402 |  |
| 403 |  |

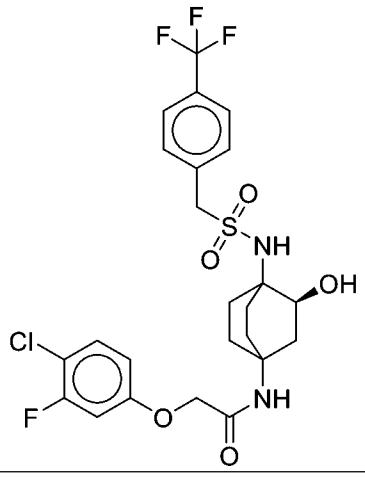
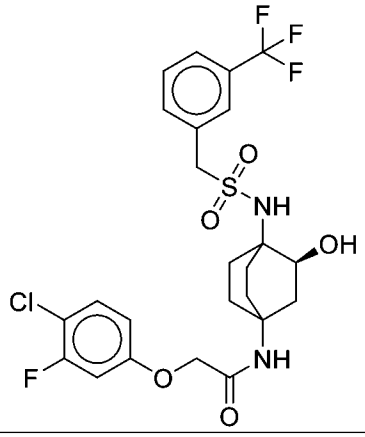
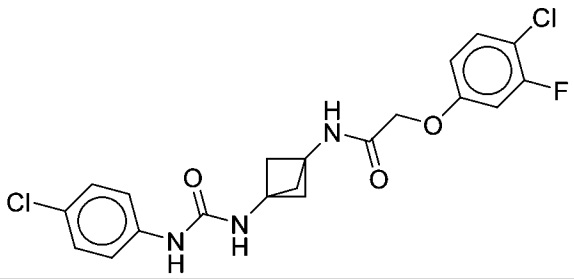
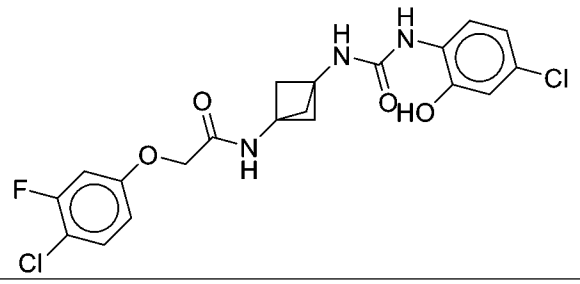
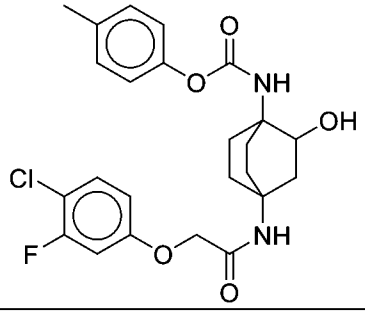
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **404** |  |
| **405** |  |
| **406** |  |
| **407** |  |
| **408** |  |

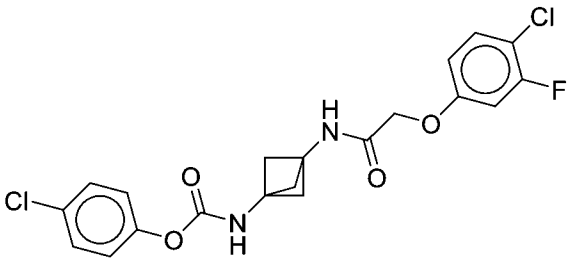
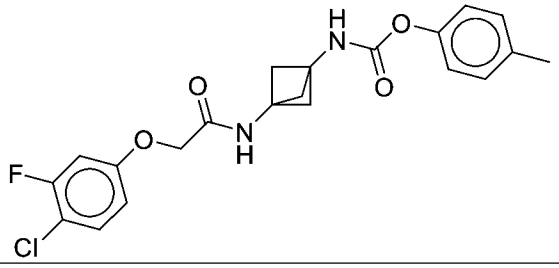
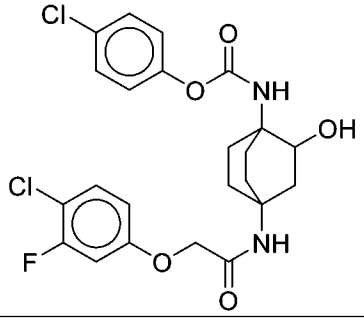
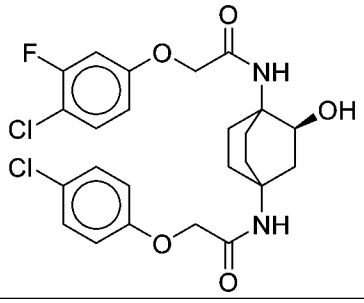
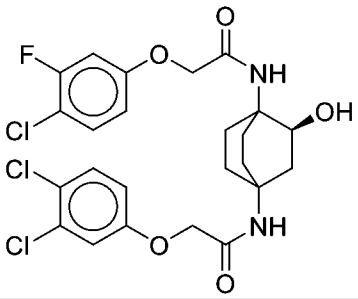
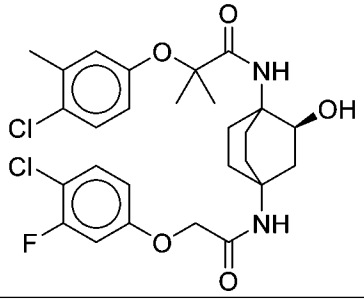
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **409** |  |
| **410** |  |
| **411** |  |
| **412** |  |
| **413** |  |

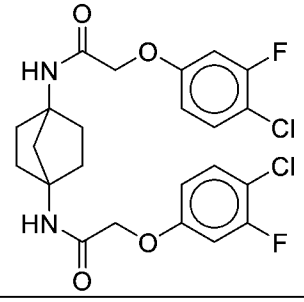
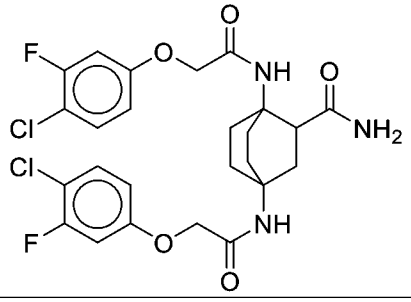
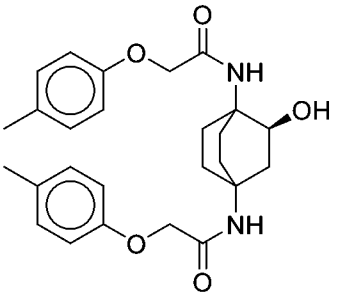
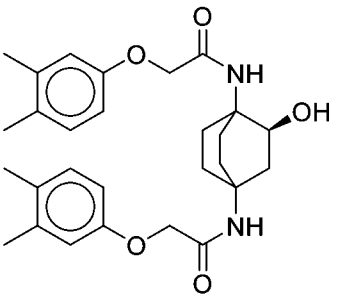
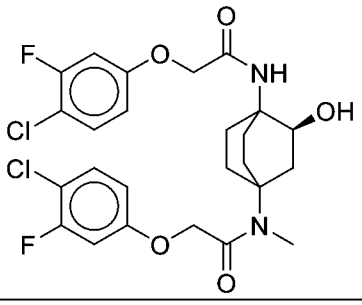
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **414** |  |
| **415** |  |
| **416** |  |
| **417** |  |
| **418** |  |

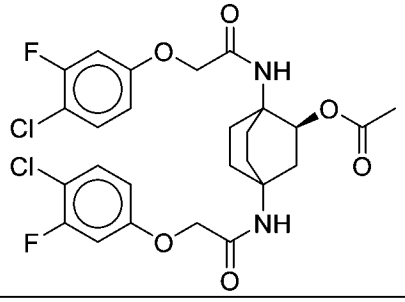
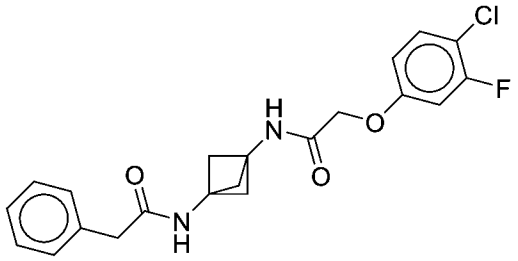
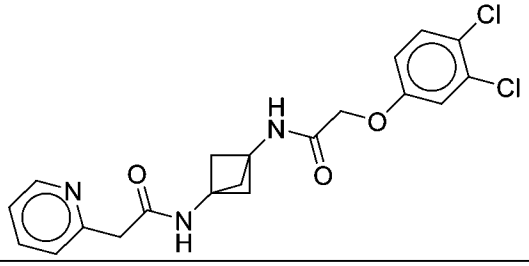
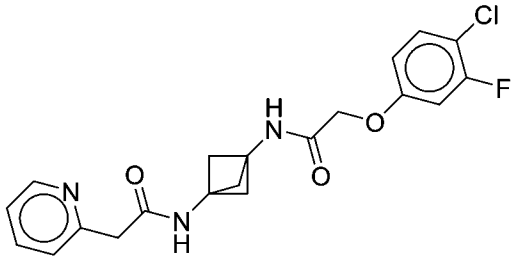
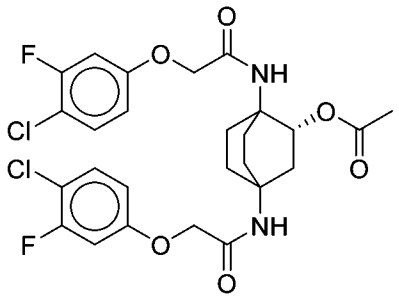
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **419** |  |
| **420** |  |
| **421** |  |
| **422** |  |
| **423** |  |

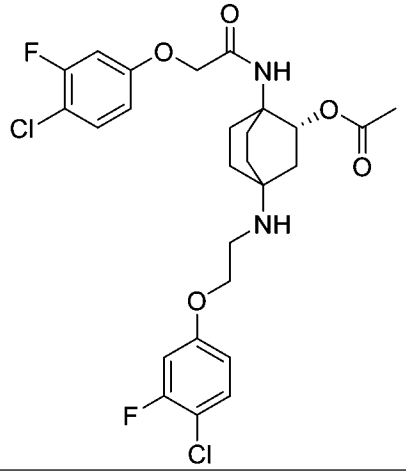
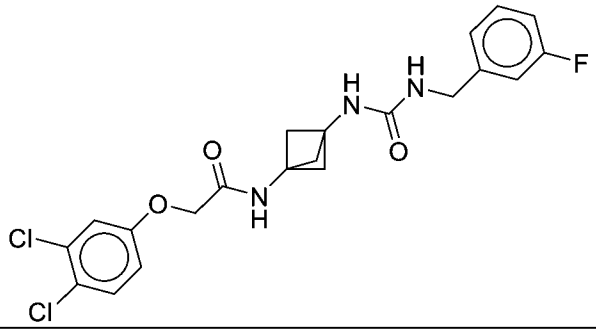
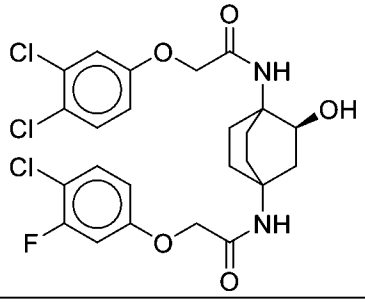
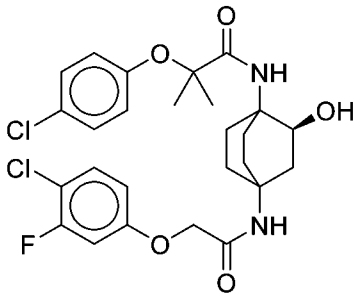
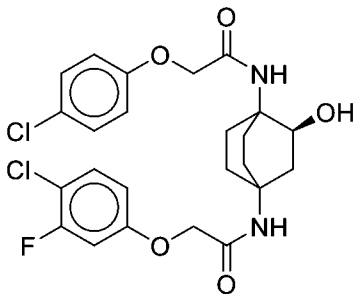
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **424** |  |
| **425** |  |
| **426** |  |
| **427** |  |
| **428** |  |

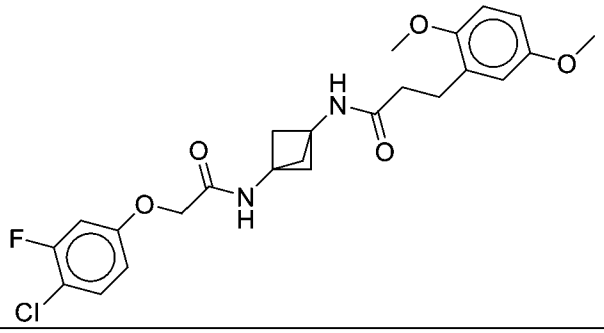
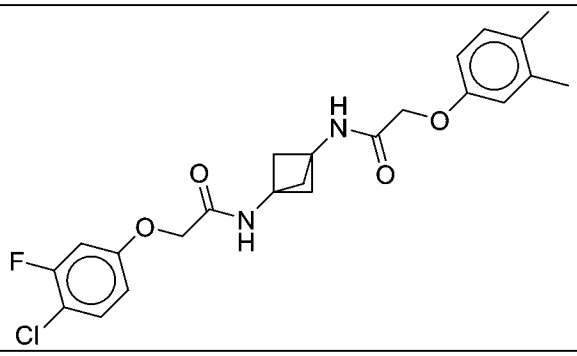
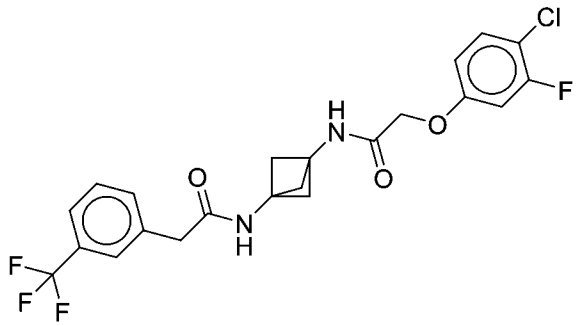
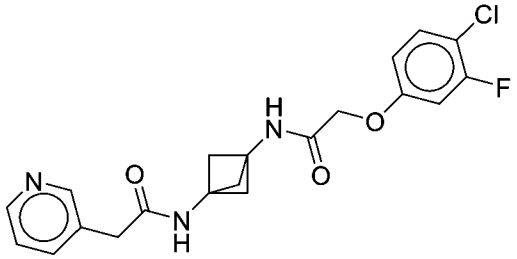
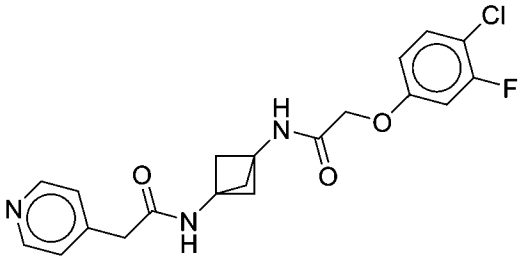
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **429** |  |
| **430** |  |
| **431** |  |
| **432** |  |
| **433** |  |

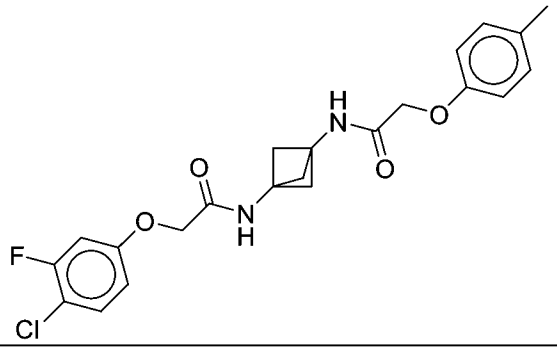
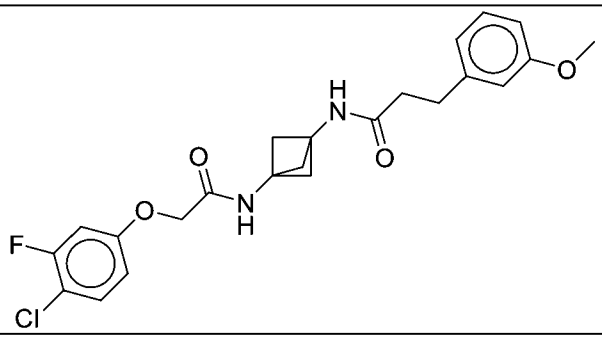
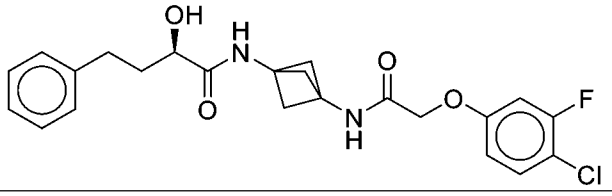
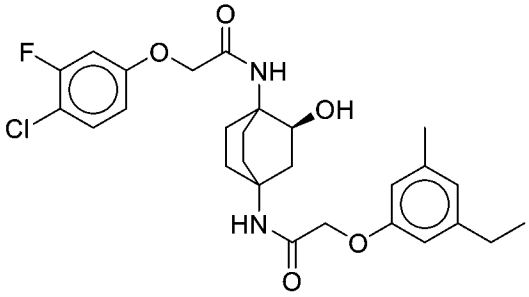
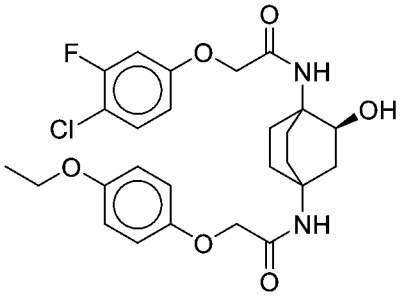
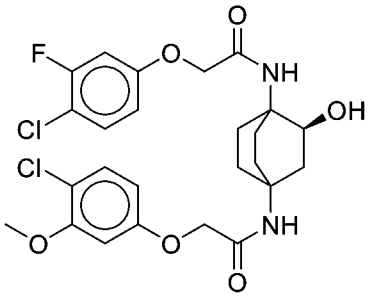
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **434** |  |
| **435** |  |
| **436** |  |
| **437** |  |
| **438** |  |
| **439** |  |

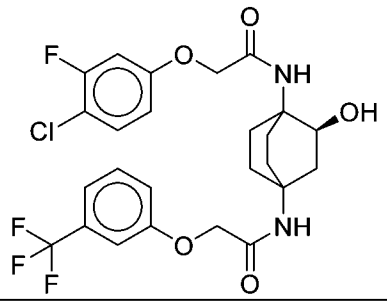
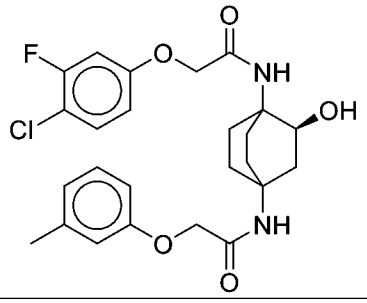
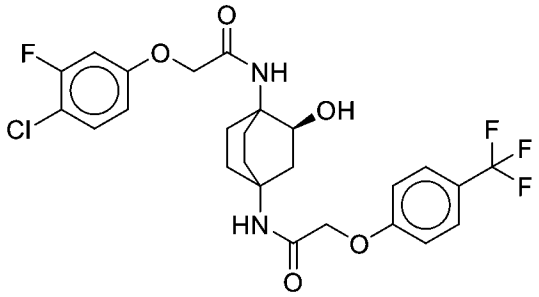
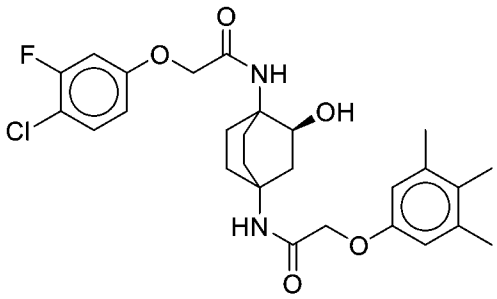
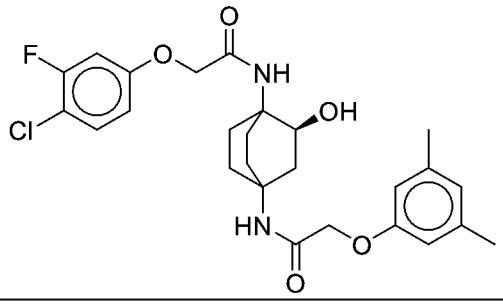
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **440** |  |
| **441** |  |
| **442** |  |
| **443** |  |
| **444** |  |

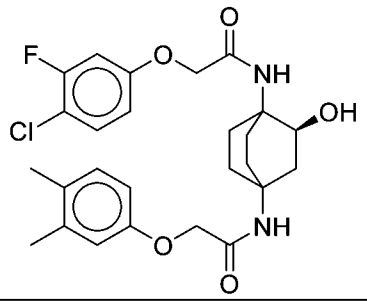
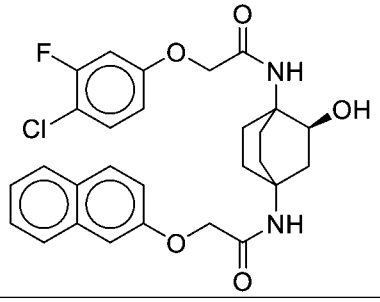
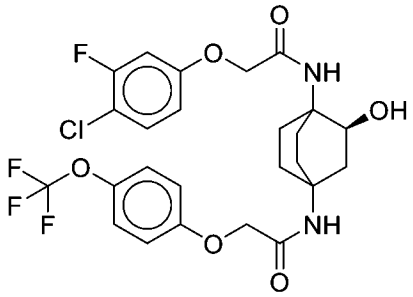
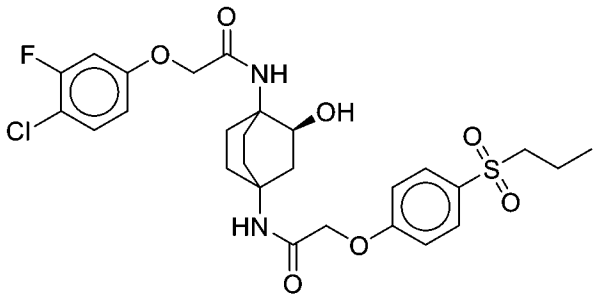
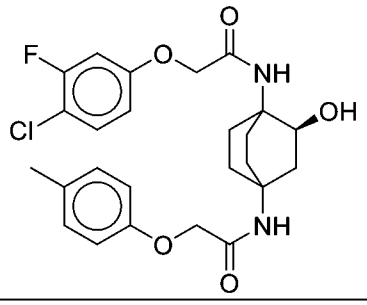
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **445** |  |
| **446** |  |
| **447** |  |
| **448** |  |
| **449** |  |

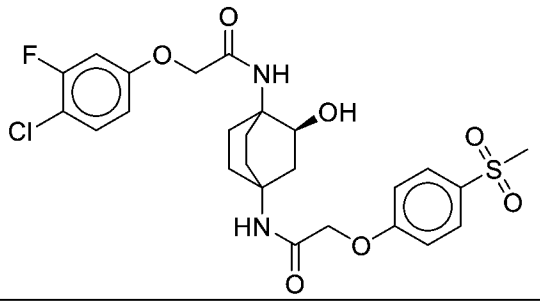
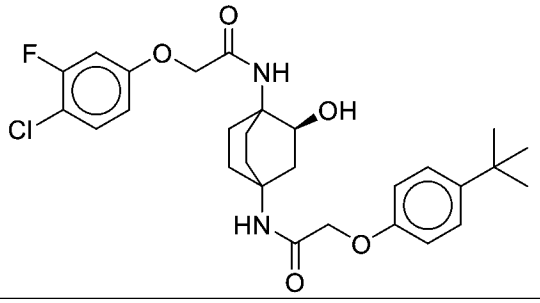
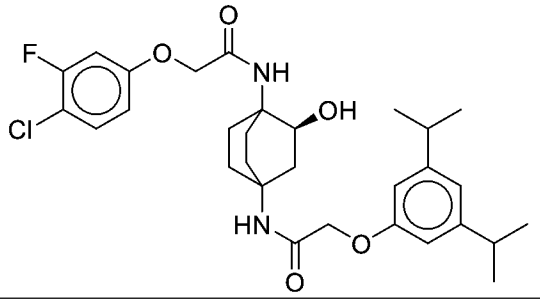
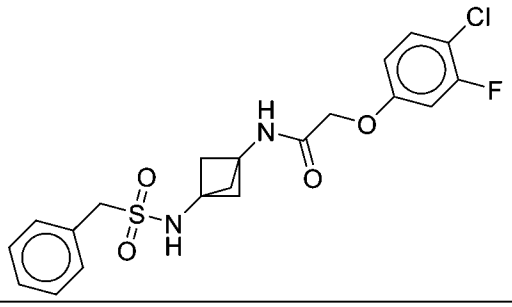
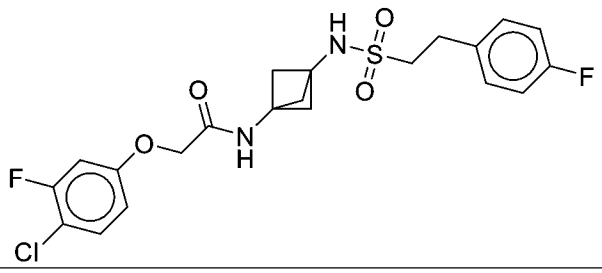
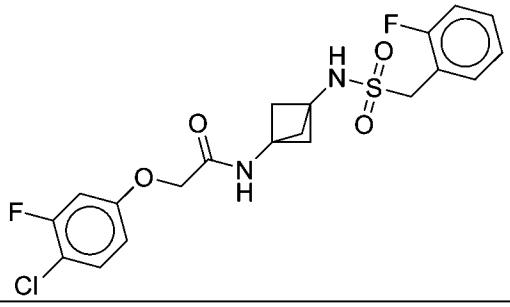
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **450** |  |
| **451** |  |
| **452** |  |
| **453** |  |
| **454** |  |

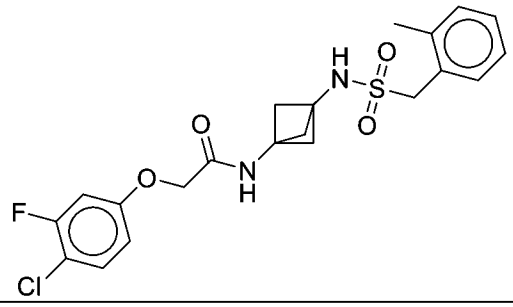
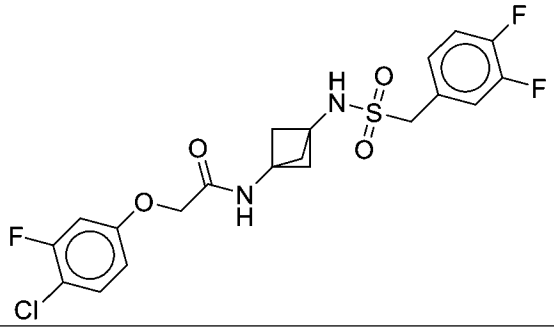
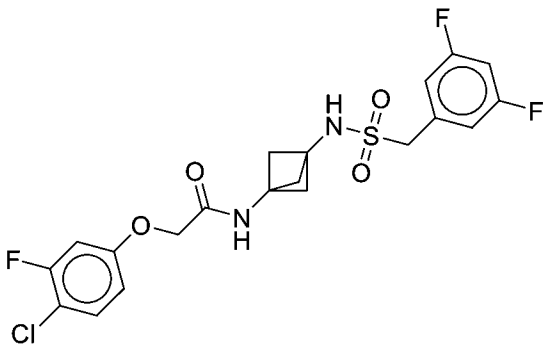
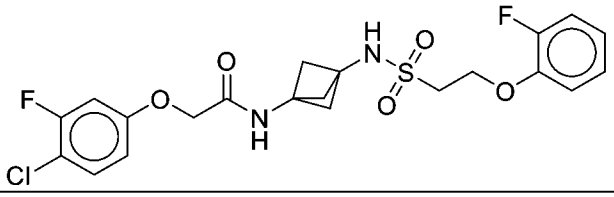
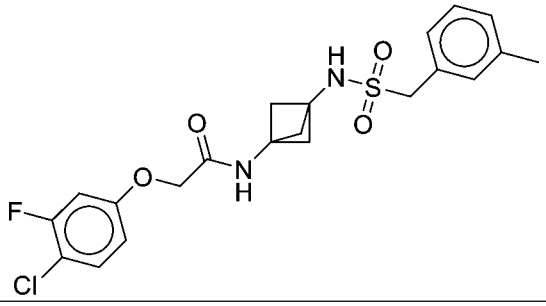
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **455** |  |
| **456** |  |
| **457** |  |
| **458** |  |
| **459** |  |

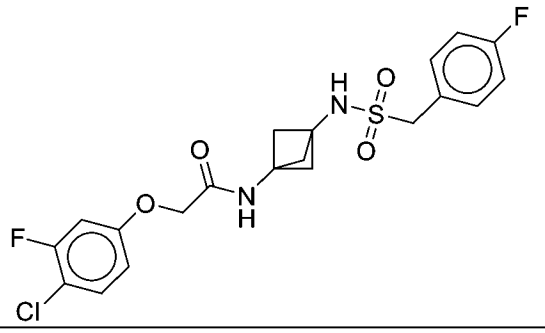
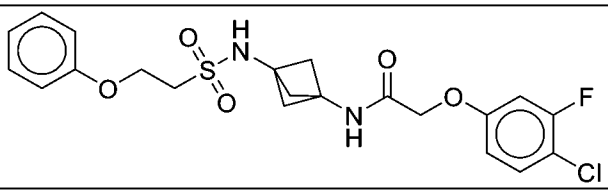
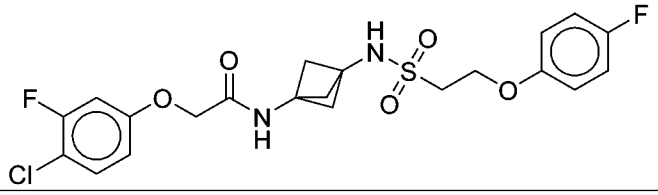
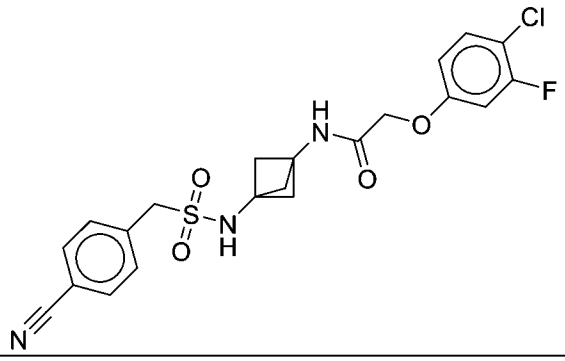
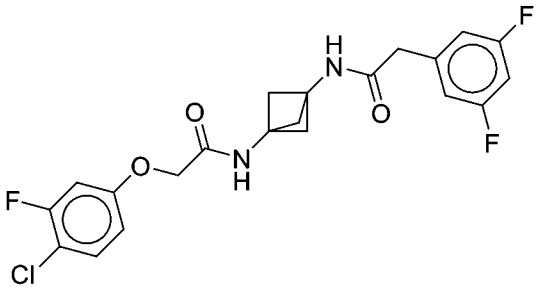
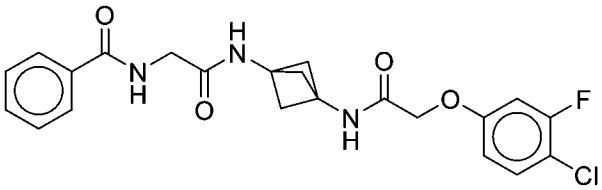
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **460** |  |
| **461** |  |
| **462** |  |
| **463** |  |
| **464** |  |
| **465** |  |

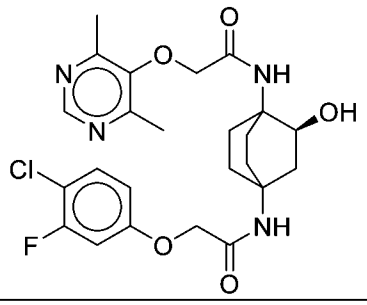
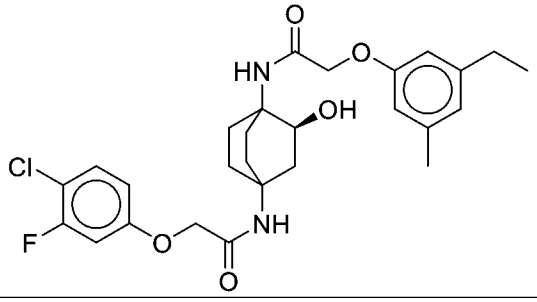
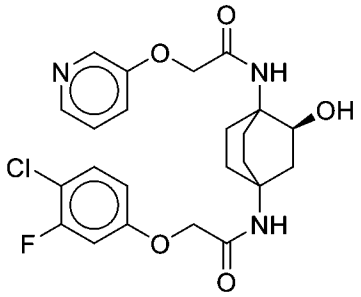
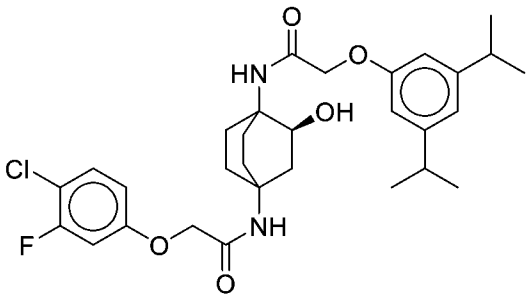
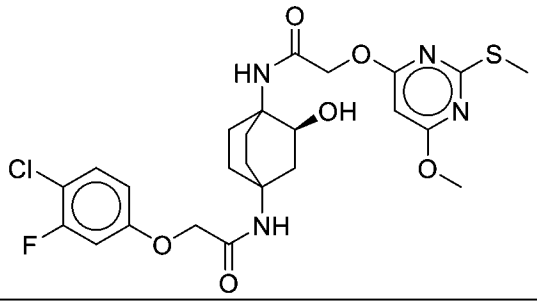
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **466** |  |
| **467** |  |
| **468** |  |
| **469** |  |
| **470** |  |

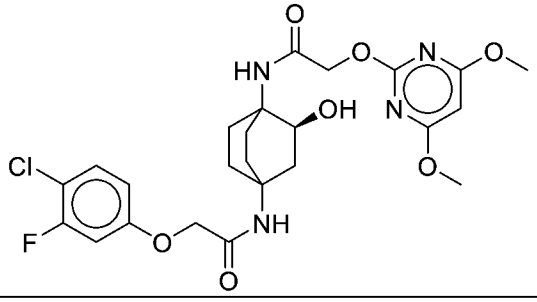
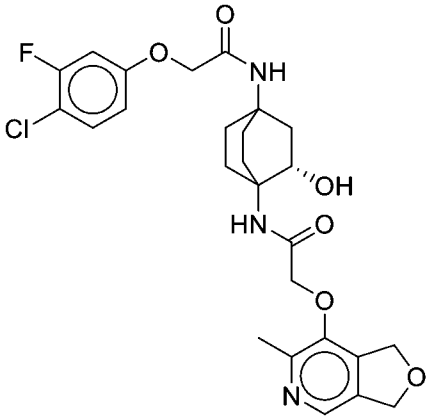
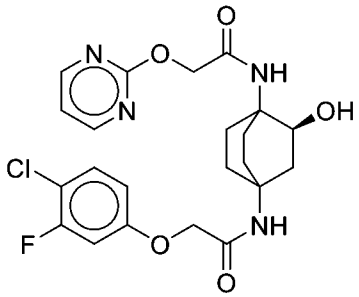
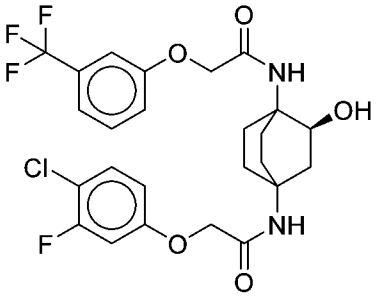
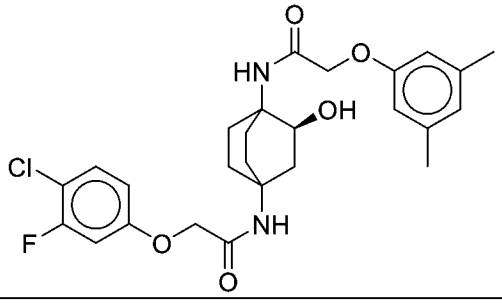
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **471** |  |
| **472** |  |
| **473** |  |
| **474** |  |
| **475** |  |

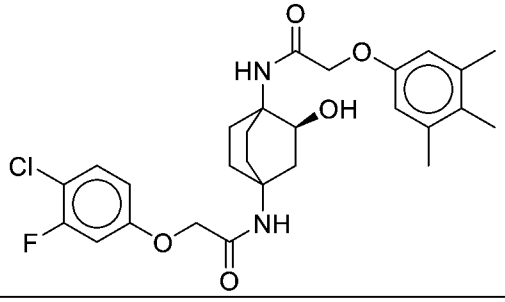
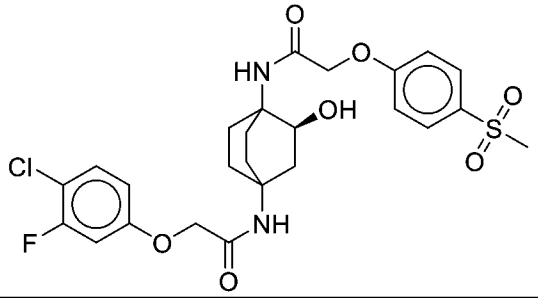
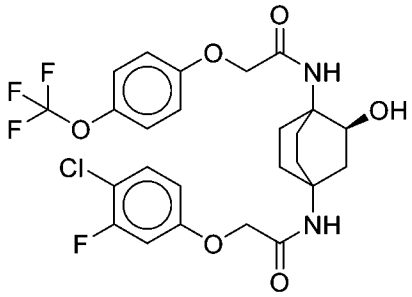
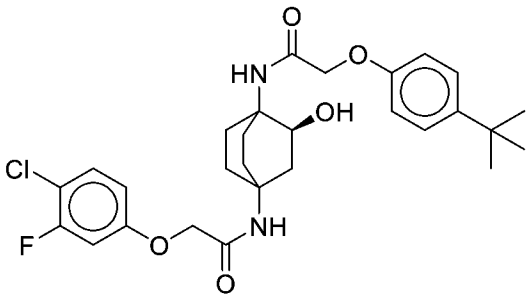
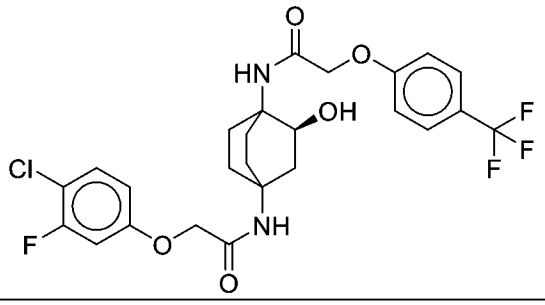
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **476** |  |
| **477** |  |
| **478** |  |
| **479** |  |
| **480** |  |
| **481** |  |

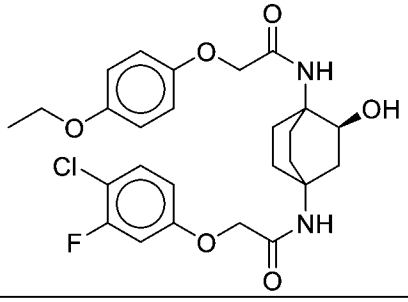
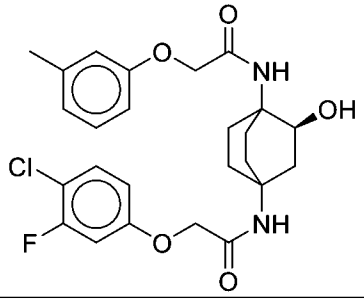
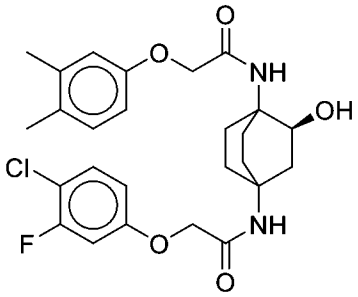
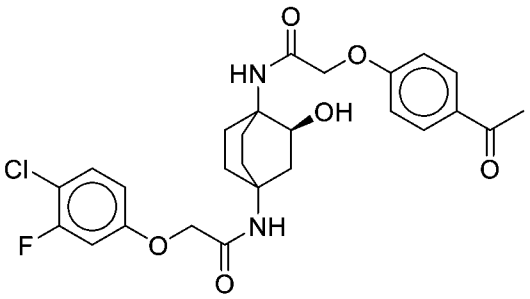
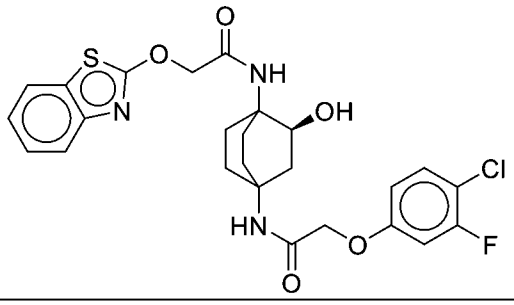
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **482** |  |
| **483** |  |
| **484** |  |
| **485** |  |
| **486** |  |

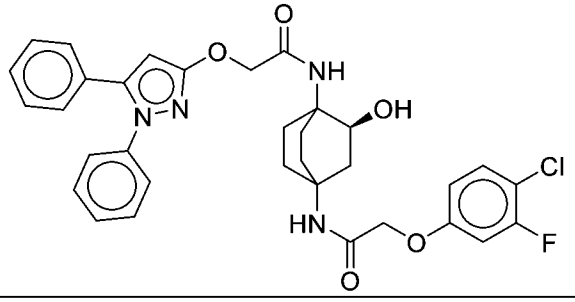
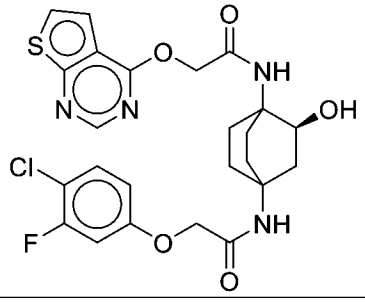
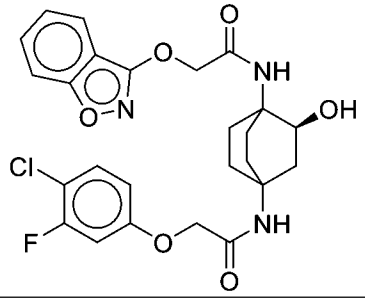
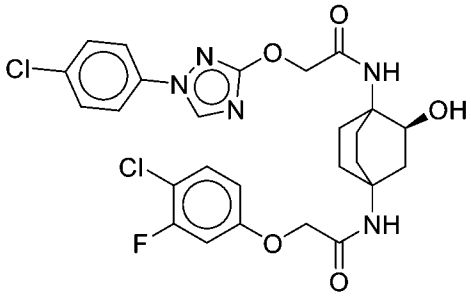
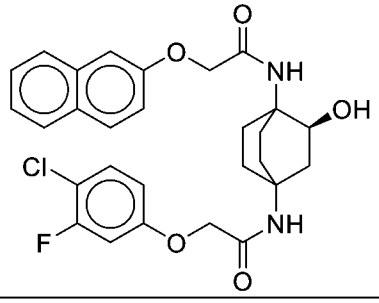
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **487** |  |
| **488** |  |
| **489** |  |
| **490** |  |
| **491** |  |
| **492** |  |

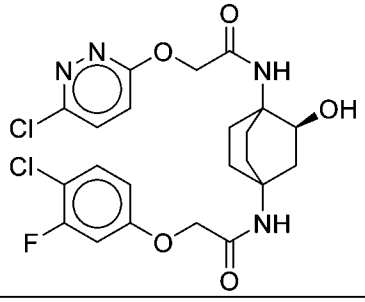
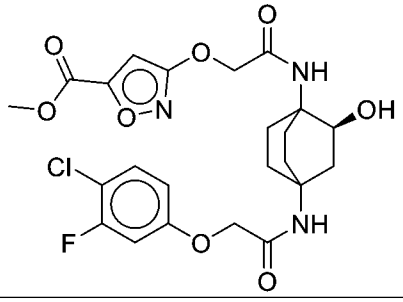
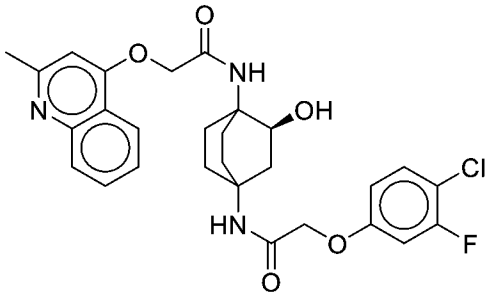
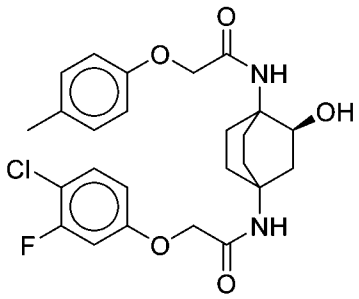
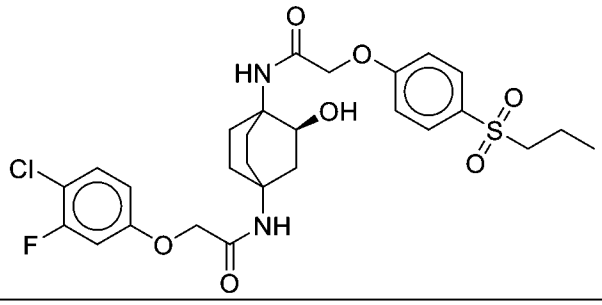
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **493** |  |
| **494** |  |
| **495** |  |
| **496** |  |
| **497** |  |

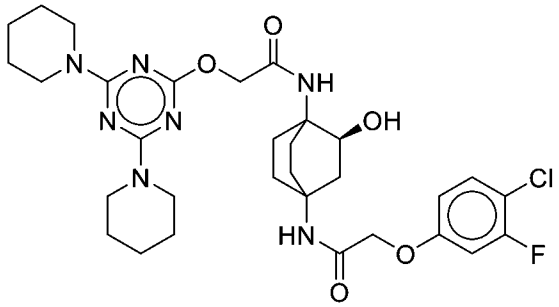
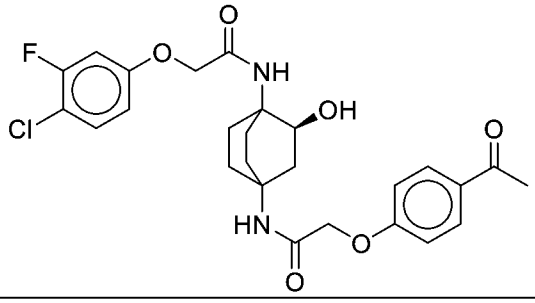
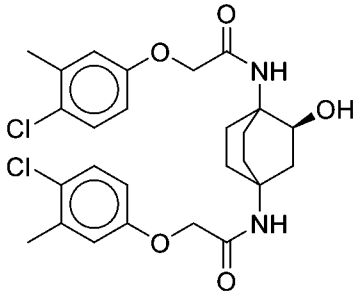
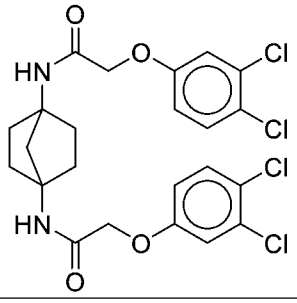
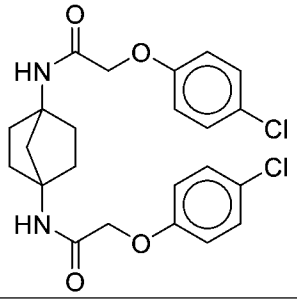
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **498** |  |
| **499** |  |
| **500** |  |
| **501** |  |
| **502** |  |

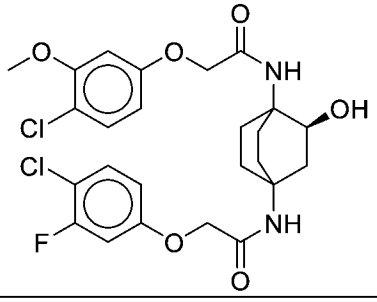
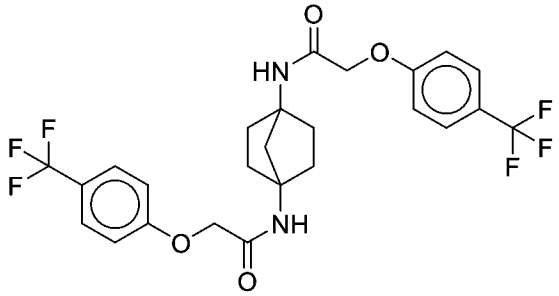
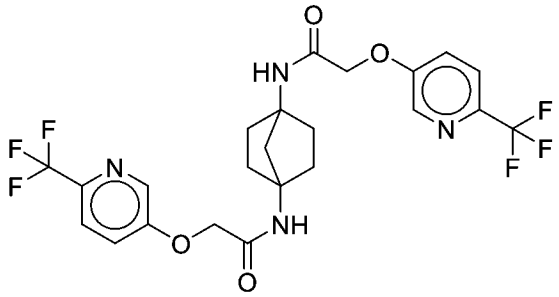
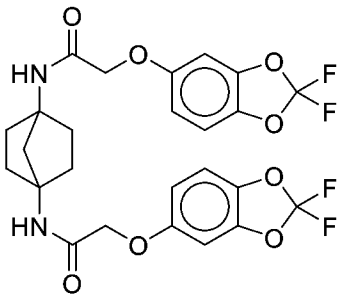
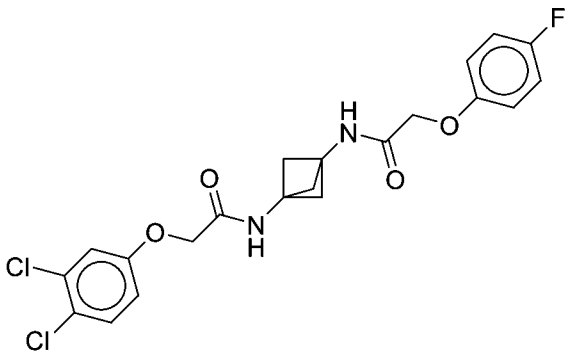
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 503 |  |
| 504 |  |
| 505 |  |
| 506 |  |
| 507 |  |

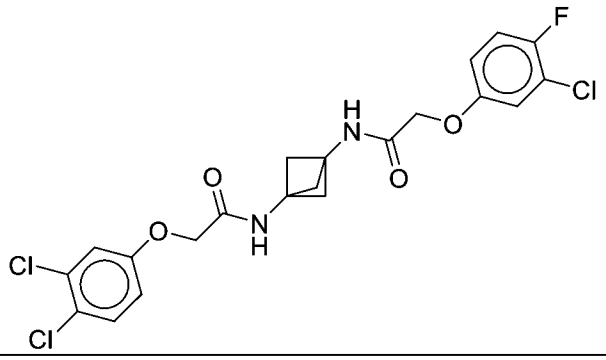
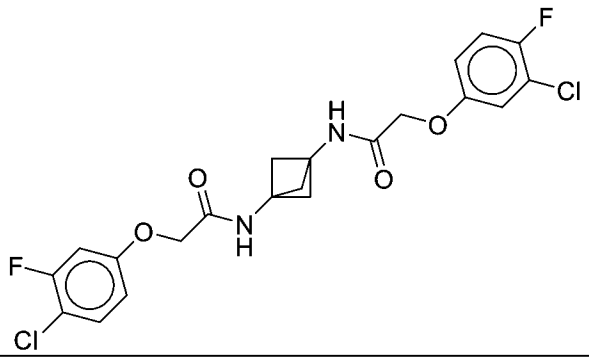
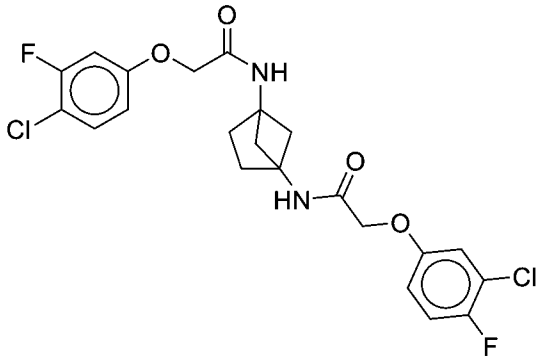
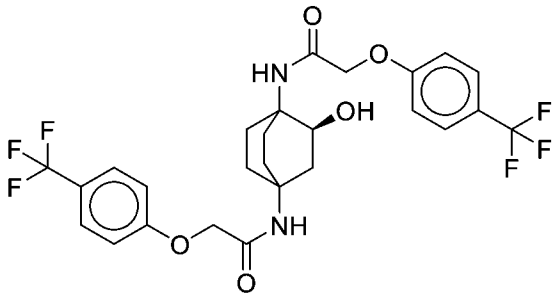
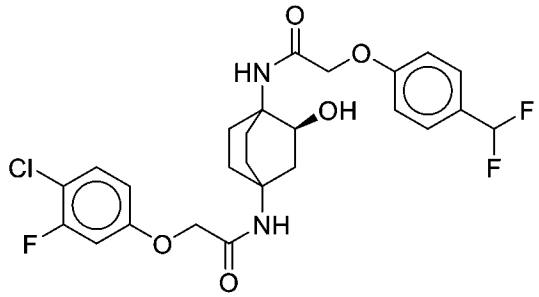
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **508** |  |
| **509** |  |
| **510** |  |
| **511** |  |
| **512** |  |

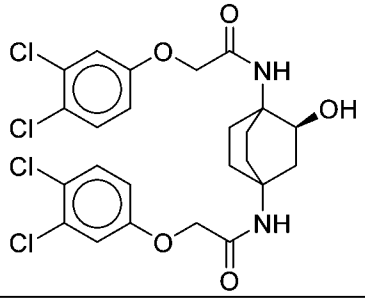
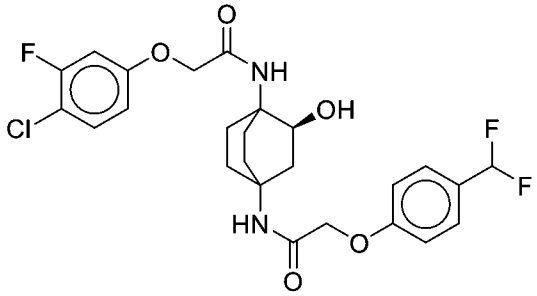
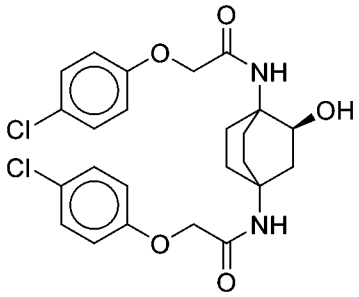
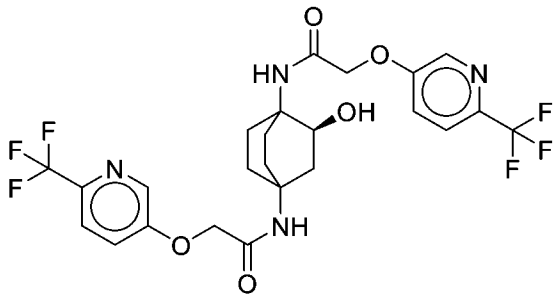
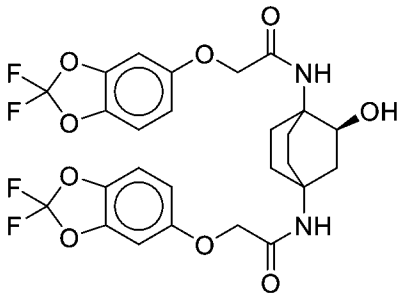
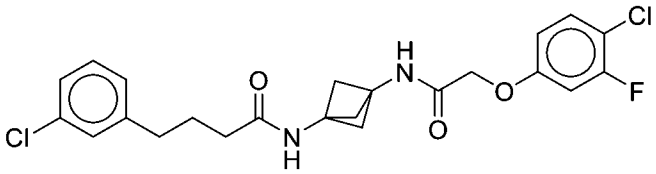
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 513 |  |
| 514 |  |
| 515 |  |
| 516 |  |
| 517 |  |

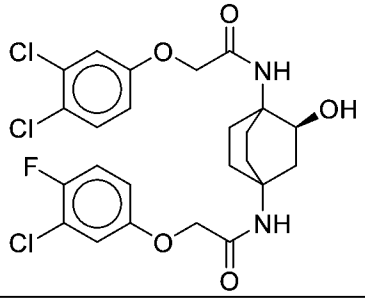
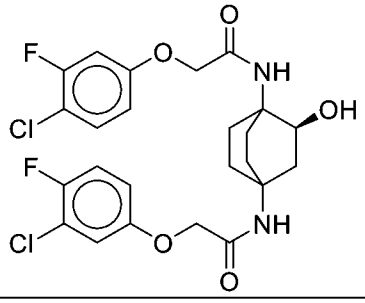
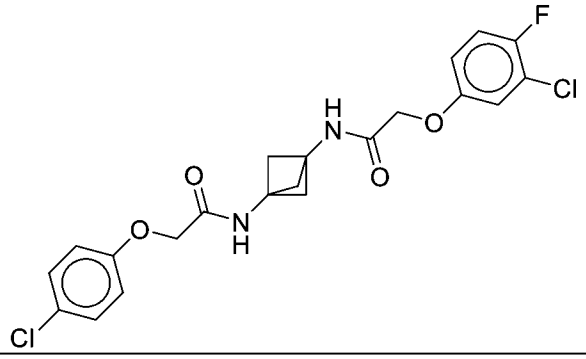
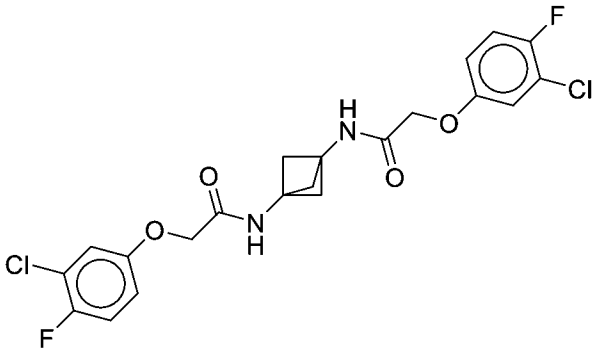
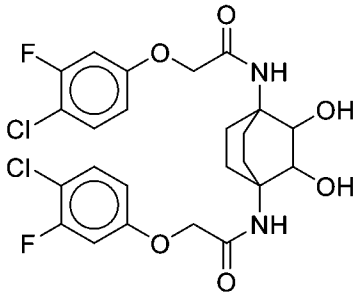
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **518** |  |
| **519** |  |
| **520** |  |
| **521** |  |
| **522** |  |

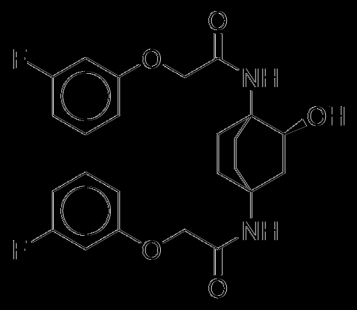
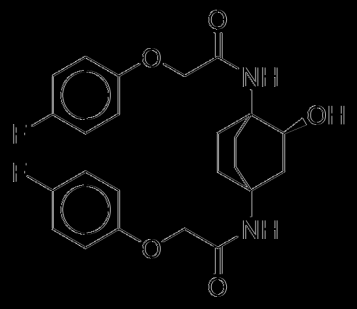
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **523** |  |
| **524** |  |
| **525** |  |
| **526** |  |
| **527** |  |

| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **528** |  |
| **529** |  |
| **530** |  |
| **531** |  |
| **532** |  |

| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **533** |  |
| **534** |  |
| **535** |  |
| **536** |  |
| **537** |  |

| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 538 |  |
| 539 |  |
| 540 |  |
| 541 |  |
| 542 |  |
| 543 |  |

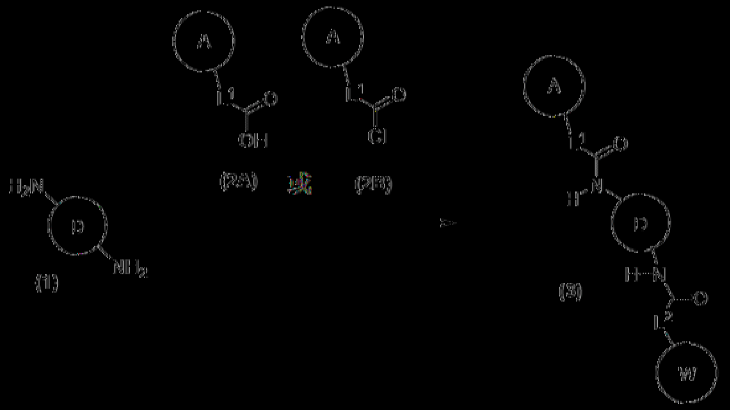
| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| **544** |  |
| **545** |  |
| **546** |  |
| **547** |  |
| **548** |  |

| 化合物編號 | 結構 |
|---|---|
| 549 |  |
| 550 |  |

製備示例性化合物的方法

[0209] 結合以下的合成方案和方法可以更好地理解本發明的化合物，該等方案和方法說明可以藉由其製備化合物的手段。可以藉由多種合成方法來製備本發明的化合物。代表性合成方法顯示在（但不限於）方案1-24中。變數A、D、W、$L^1$、$L^2$、$R^1$和$R^2$在本文中（例如在發明概述中）詳細定義。

方案1：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案。



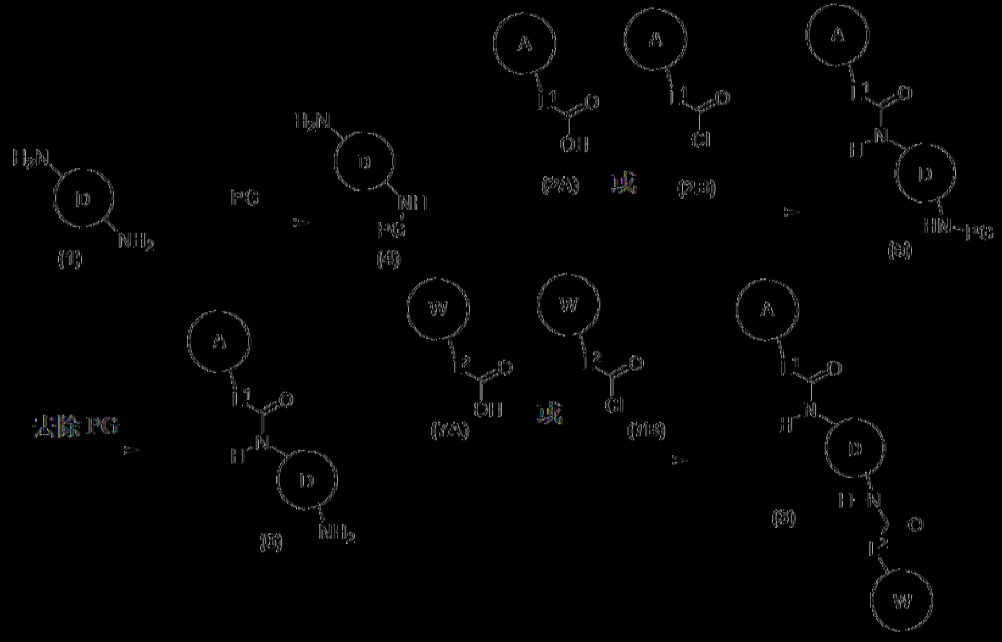
[0210] 如顯示在方案1中，可以從具有化學式（1）之化合物製備具有化學式（3）之化合物（當A和W相同，並且$L^1$和$L^2$相同時，並且具有

化學式 (3) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表）。在醯胺鍵形成條件下，可以將具有化學式 (2A) 之羧酸與具有化學式 (1) 之胺偶合，以提供具有化學式 (3) 之化合物。已知從羧酸和胺的混合物中產生醯胺的條件的實例包括但不限於，添加偶合試劑，例如但不限於，*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺，或1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺（EDC、EDAC或EDCI）或對應的鹽酸鹽，1,3-二環己基碳二亞胺（DCC）、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯氯（BOPCl）、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物、或2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-四甲基脲六氟磷酸酯、或1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（HATU）、*O*-(苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-四甲基脲四氟硼酸鹽（TBTU）、2-(1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（HBTU）、以及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷化雜環己烷2,4,6-三氧化物（T3P®）。該等偶合試劑可以作為固體、溶液、或作為與固體支持樹脂結合的試劑進行添加。

【0211】 除了偶合試劑之外，輔助偶合試劑可以促進偶合反應。在偶合反應中常用的輔助偶合試劑包括但不限於(二甲基胺基)吡啶（DMAP）、1-羥基-7-氮雜苯并三唑（HOAT）和1-羥基苯并三唑（HOBT）。該反應可以視情況在鹼（例如但不限於三乙胺、*N*,*N*-二異丙基乙胺或吡啶）的存在下進行。該偶合反應可以在溶劑（如但不限於四氫呋喃、*N*,*N*-二甲基甲醯胺、*N*,*N*-二甲基乙醯胺、二甲亞碸、二氯甲烷和乙酸乙酯）中進行。該等反應可以在環境溫度下或加熱下進行。可以常規地或用微波輻射來完成加熱。

[0212] 可替代地，在室溫下或加熱下，在一種溶劑（例如但不限於，二氯甲烷）中，視情況在鹼的存在下，例如，三級胺鹼（例如但不限於，三乙胺或*N*,*N*-二異內基乙胺）或芳香族鹼（例如吡啶），可以將具有化學式 (2B) 之醯氯與具有化學式 (1) 之胺反應以提供具有化學式 (3) 之醯胺。在水和二氯甲烷的混合物中，在鹼（例如但不限於，氫氧化鈉）的存在下，還可以將具有化學式 (1) 之胺與具有化學式 (2B) 之醯氯偶合。

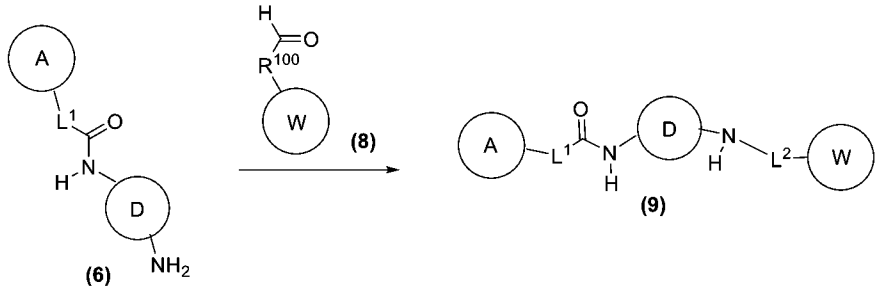
方案2：用於合成本發明的示例性化合物的代表性的方案。




[0213] 如顯示在方案2中，可以從具有化學式 (1) 之化合物製備具有化學式 (3) 之化合物（當A和W相同或不同，並且$L^1$和$L^2$相同或不同時，並且具有化學式 (3) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表）。可以用合適的保護基團 (PG) 來保護具有化學式 (1) 之胺，以提供具有化學式 (4) 之化合物。例如，在環境溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，四氫呋喃）中，可以用二碳酸二-三級丁酯處理具有化學式 (1) 之胺，以提供具有化學式 (4) 之化合物，其中PG係$C(O)OC(CH_3)_3$。在方案1中描述的醯胺鍵形成條件下，可以將具有化學式 (2A) 之羧酸或具有化學式 (2B)

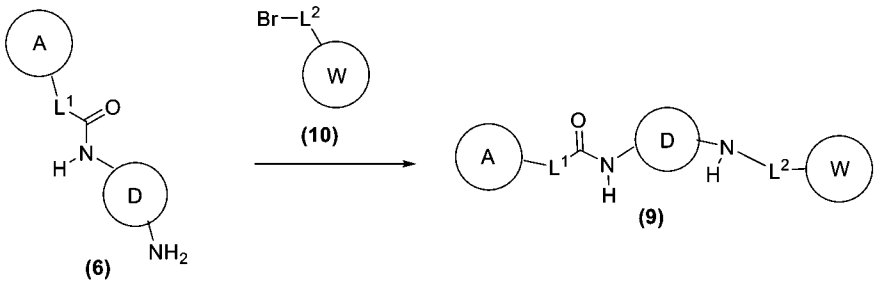
之醯氯與具有化學式 (4) 之胺偶合，以提供具有化學式 (5) 之化合物。可以去除化學式 (5) 中的保護基團（PG），以提供具有化學式 (6) 之化合物。例如，使用一種酸（例如但不限於，三氟乙酸或鹽酸），在一種溶劑中（例如但不限於，甲醇、1,4-二噁烷、或二氯甲烷、或其混合物）可以去除BOC保護基團。該反應可以在環境溫度或升高的溫度下進行。在方案1中描述的醯胺鍵形成的條件下，可以將具有化學式 (7A) 之羧酸或具有化學式 (7B) 之醯氯與具有化學式 (6) 之胺偶合，以提供具有化學式 (3) 之化合物，具有化學式 (3) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表。

方案3：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



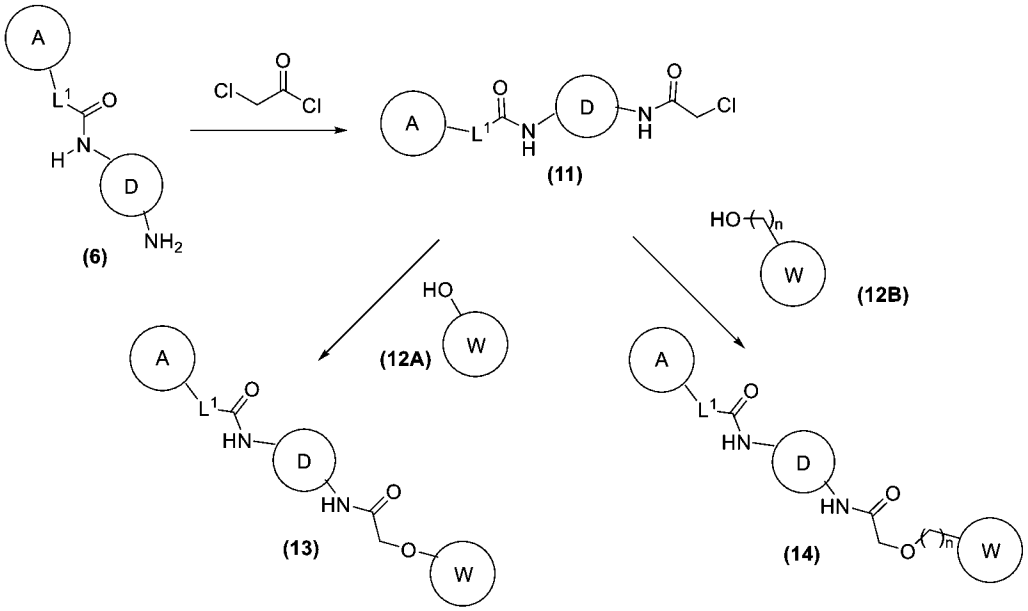

【0214】 如顯示在方案3中，當t係0時，具有化學式 (9) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表，可以從具有化學式 (6) 之化合物來製備。在還原劑（例如但不限於，三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉）的存在下，可以將能夠如方案2中的描述來製備的具有化學式 (6) 之化合物與具有化學式 (8) 之醛反應（其中$R^{100}$不存在、或係伸烷基或雜伸烷基），以提供具有化學式 (9) 之化合物。典型地，在環境溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、甲醇、乙醇、四氫呋喃、乙腈、或其混合物）中進行該反應。

方案4：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案




【0215】 可替代地，如顯示在方案4中，當t係0時，具有化學式 (9) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表，可以從具有化學式 (6) 之化合物來製備。在鹼（例如但不限於，碳酸鉀）的存在下，可以將具有化學式 (6) 之胺與具有化學式 (10) 之溴化物反應，以提供具有化學式 (9) 之化合物。典型地，在升高的溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，*N*,*N*-二甲基甲醯胺或二甲基亞碸）中進行該反應。

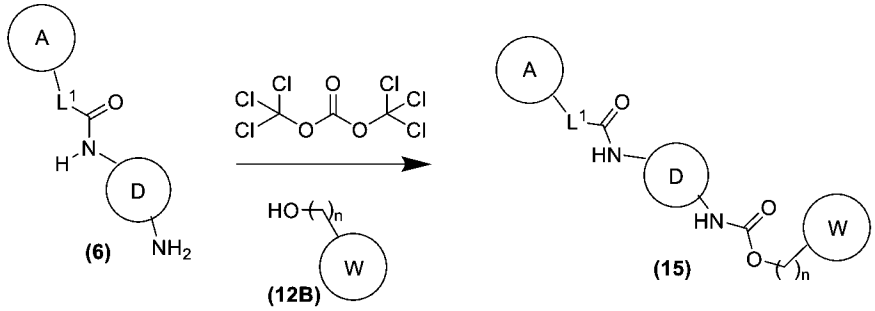
方案5：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案




【0216】 如顯示在方案5中，可以製備具有化學式 (13) 之化合物和具有化學式 (14) 之化合物，該等化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表，其中t係1。在鹼（例如但不限於，碳酸鉀）的存在下,可以用2-氯乙醯氯處理能夠如方案2中的描述製備的具有化學式 (6) 之胺，以提供具有化學式 (11) 之化合物。典型地，在升溫至環境溫度之前，在低溫下，在一

種溶劑（例如但不限於，四氫呋喃、水、或其混合物）中進行該添加。在強鹼（例如但不限於氫化鈉）的存在下，可以將具有化學式 (12A) 之醇與具有化學式 (11) 之化合物反應，以提供具有化學式 (13) 之化合物。典型地，在環境溫度下，在一種溶劑中（例如但不限於，*N*,*N*-二甲基甲醯胺）進行該反應。可替代地，在鹼的存在下（例如但不限於，碳酸鉀），可以將具有化學式 (12A) 之醇與具有化學式 (11) 之化合物反應，視情況添加催化量的碘化鉀，以提供具有化學式 (13) 之化合物。典型地，在升高的溫度下，視情況在微波中，並且在一種溶劑（例如但不限於，乙腈、丙酮、或其混合物）中進行該反應。在強鹼（例如但不限於，氫化鈉）的存在下，可以將具有化學式 (12B) 之醇（其中n係1-6）與具有化學式 (11) 之化合物反應，以提供具有化學式 (14) 之化合物。典型地，在環境溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，*N*,*N*-二甲基甲醯胺）中進行該反應。

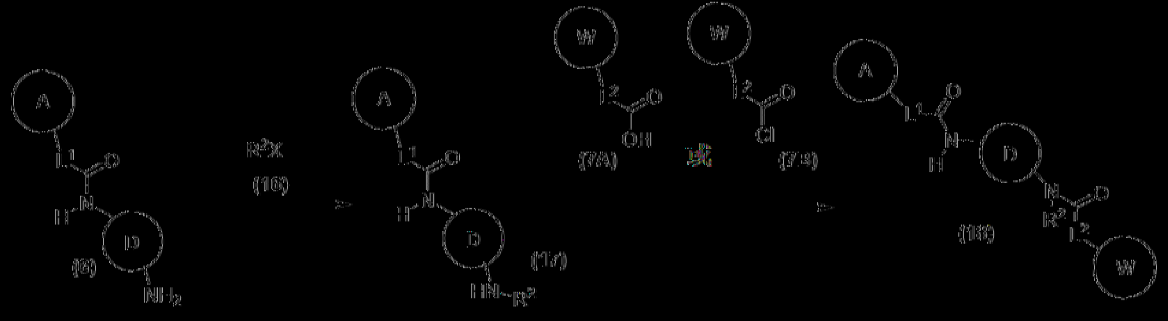
方案6：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案




【0217】 如顯示在方案6中，具有化學式 (15) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表（其中t係1，並且$L^2$係$C_2$-$C_7$雜伸烷基），可以從具有化學式 (6) 之化合物來製備。可以用雙(三氯甲基)碳酸酯來處理具有化學式 (6) 之胺，隨後用具有化學式 (12B) 之醇處理，以提供具有化學式 (15) 之化合物。典型地，在環境溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，四

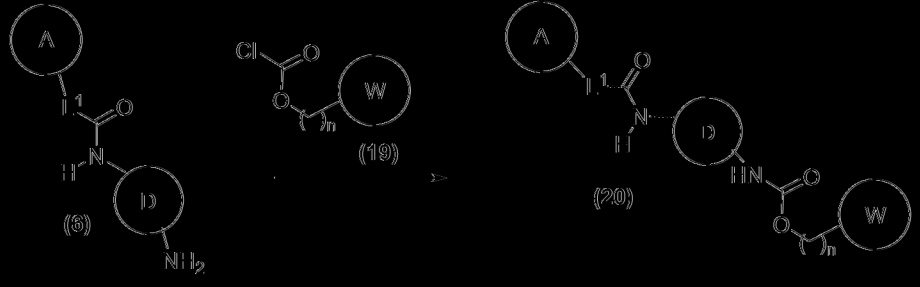
氣呋喃）中進行該反應。

方案7：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



[0218] 如顯示在方案7中，具有化學式 (18) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表（其中t係1，並且R²係C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基-C₁-C₆烷基、羥基-C₁-C₆烷基、或矽烷氧基-C₁-C₆烷基），可以從具有化學式 (6) 之化合物來製備。在鹼（例如但不限於碳酸鉀）的存在下，可以將具有化學式 (6) 之胺用具有化學式 (16) 之烷基化劑（其中X係鹵化物）進行烷基化，以提供具有化學式 (17) 之化合物。典型地，在升高的溫度下，在一種溶劑中（例如但不限於，*N*,*N*-二甲基甲醯胺）進行該反應。在方案1中描述的醯胺鍵形成的條件下，可以將具有化學式 (7A) 之羧酸或具有化學式 (7B) 之醯氯與具有化學式 (17) 之胺偶合，以提供具有化學式 (18) 之化合物。

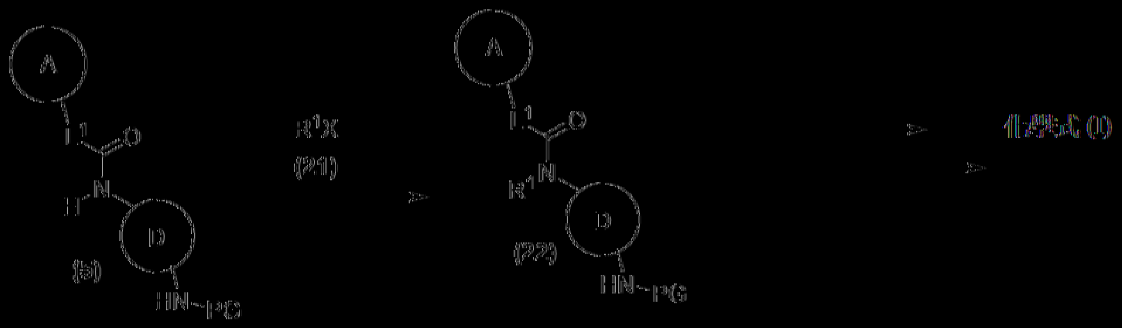
方案8：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



[0219] 如顯示在方案8中，具有化學式 (20) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表（其中t係1），可以從具有化學式 (6) 之胺來製備。在鹼（例如但不限於，*N*,*N*-二異內基乙胺）的存在下，可以將具有化

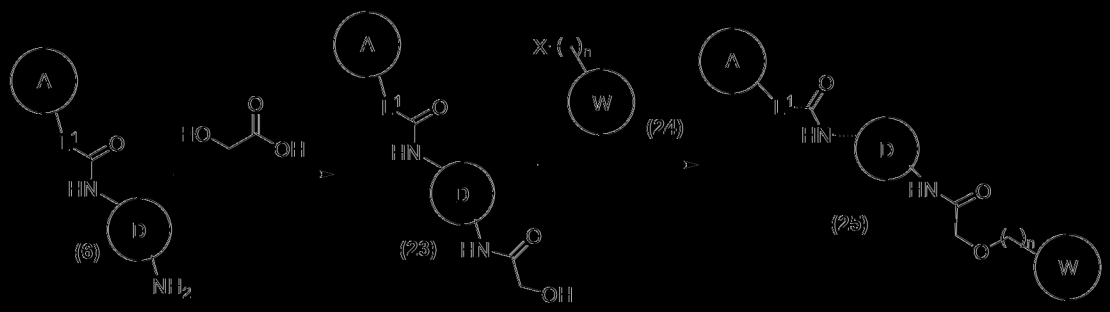
學式（6）之胺與具有化學式（19）之氯甲酸酯反應，以提供具有化學式(20)之化合物。典型地，在環境溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，甲苯、二氯甲烷、或其混合物）中進行該反應。

方案9：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案




[0220] 如顯示在方案9中，具有化學式（I）之化合物（其中$R^1$係$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基$C_1$-$C_6$烷基、羥基$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基$C_1$-$C_6$烷基）可以從具有化學式（5）之化合物來製備。在鹼（例如但不限於，氫化鈉）的存在下，能夠如方案2描述製備的具有化學式（5）之胺可以用具有化學式（21）之烷基化劑（其中X係鹵化物）進行烷基化，以提供具有化學式（22）之化合物。典型地，在環境溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，四氫呋喃、*N*,*N*-二甲基乙醯胺、*N*,*N*-二甲基甲醯胺、或其混合物）中進行該反應。去除保護基團（PG）之後，在方案2中描述的醯胺鍵形成條件下，可以將具有化學式（22）之化合物與具有化學式（7A）之羧酸或具有化學式（7B）之醯氯反應，以提供具有化學式（I）之化合物。

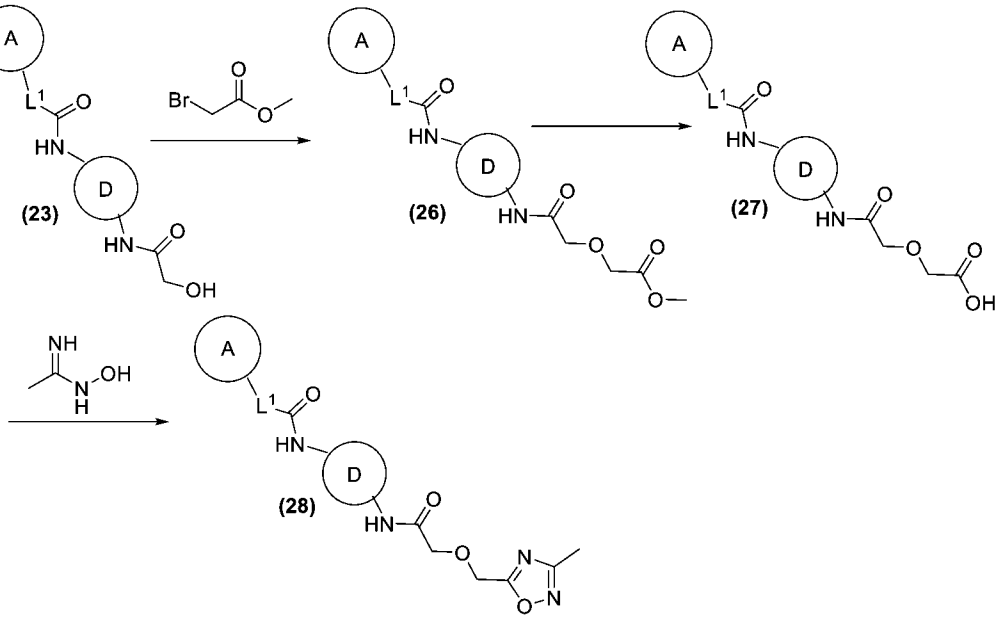
方案10：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案




[0221] 如顯示在方案10中，具有化學式（25）之化合物係具有化

學式 (I) 之化合物的代表（其中t係1），可以從具有化學式 (6) 之化合物來製備。在方案2中描述的醯胺鍵形成條件下，可以將能夠如方案2的描述製備的具有化學式 (6) 之胺與2-羥基乙酸反應，以提供具有化學式 (23) 之化合物。在鹼（例如但不限於，氫化鈉）的存在下，具有化學式 (23) 之化合物可以用具有化學式 (24) 之烷基化劑（其中X係鹵化物，並且n係0-5）進行烷基化，以提供具有化學式 (25) 之化合物。典型地，在升高的溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，四氫呋喃、*N*,*N*-二甲基甲醯胺、或其混合物）中進行該反應。

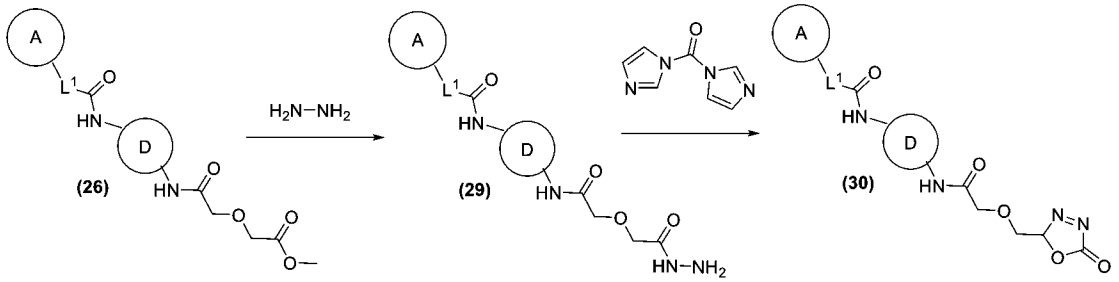
方案11：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案




【0222】 如顯示在方案11中，具有化學式 (28) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表（其中t係1），可以從具有化學式 (23) 之化合物來製備。在鹼（例如但不限於，碳酸銫）的存在下，可以用甲基2-溴乙酸酯處理能夠如方案10中的描述製備的具有化學式 (23) 之化合物，以提供具有化學式 (26) 之化合物。典型地，在環境溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，四氫呋喃）中進行該反應。可以用水性氫氧化鋰處理具有化學式 (26) 之化合物，以提供具有化學式 (27) 之化合物。典型地，在環境溫

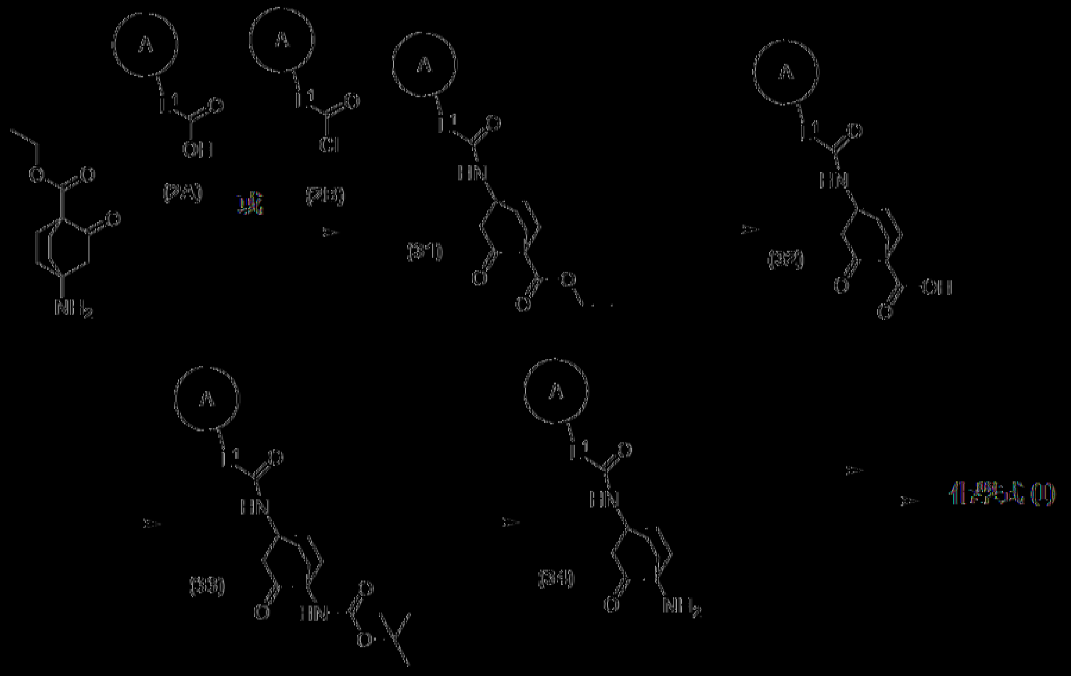
度下，在一種溶劑（例如但不限於，四氫呋喃、甲醇、或其混合物）中進行該反應。在偶合試劑（例如但不限於，1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（HATU））和鹼（例如但不限於，三乙胺）的存在下，可以用*N*-羥基乙脒處理具有化學式 (27) 之化合物，以提供具有化學式 (28) 之化合物。典型地，在升高的溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，乙腈）中進行該反應。

方案12：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案



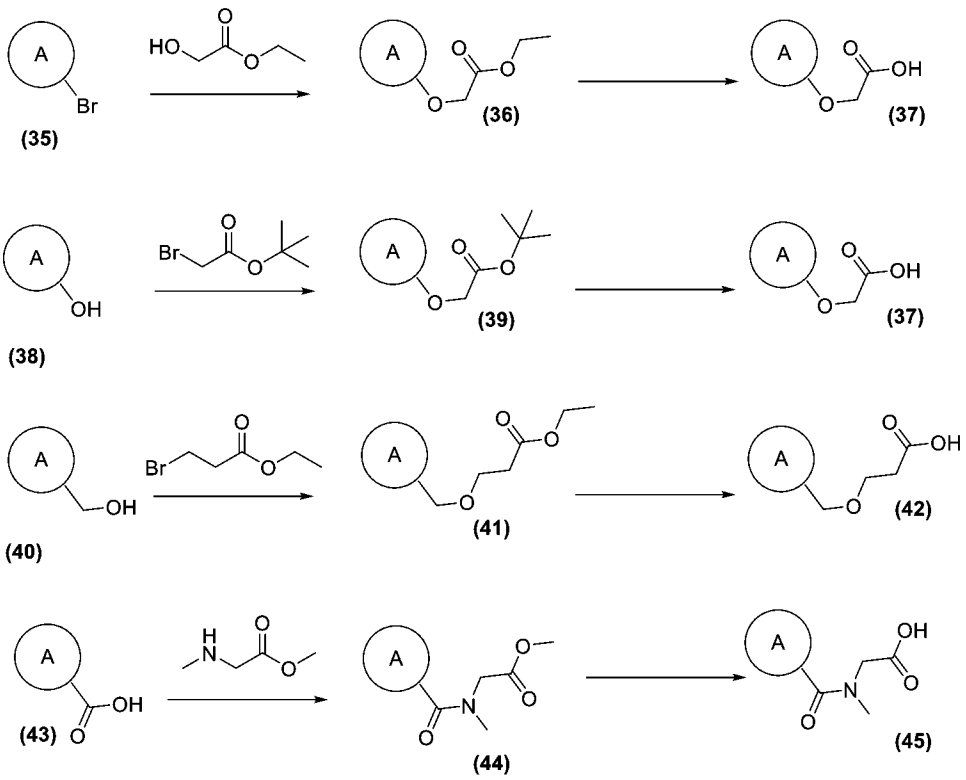

【0223】 如顯示在方案12中，具有化學式 (30) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表，可以從具有化學式 (26) 之化合物進行分離。可以用一水合肼處理能夠如方案11的描述製備的具有化學式 (26) 之化合物，以提供具有化學式 (29) 之化合物。典型地，在升高的溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，乙醇）中進行該反應。可以用1,1'-羰基二咪唑處理具有化學式 (29) 之化合物，以提供具有化學式 (30) 之化合物。典型地，在升高的溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，1,4-二噁烷）中進行該反應。

方案13：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案




[0224] 方案13描述了具有化學式 (I) 之化合物的合成，其中D係2-側氧基-1-環[2.2.2]辛烷-1-基核心。在方案1中描述的醯胺鍵形成的條件下，可以用具有化學式 (2A) 之羧酸或具有化學式 (2B) 之醯氯處理能夠如本文描述而製備的乙基4-胺基-2-側氧基-1-環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯，以提供具有化學式 (31) 之化合物。在環境溫度下，可以用氫氧化鈉的甲醇溶液處理具有化學式 (31) 之化合物，以提供具有化學式 (32) 之化合物。在鹼（例如但不限於，三乙胺）的存在下，可以用二苯基磷醯基疊氮化物處理具有化學式 (32) 之酸，隨後用三級丁醇進行處理，以提供具有化學式 (33) 之化合物。典型地，在升高的溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，甲苯）中進行該反應。在環境溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，1,4-二噁烷）中，用一種酸（例如但不限於，鹽酸）處理具有化學式 (33) 之化合物，以提供具有化學式 (34) 之化合物。在方案2中描述的醯胺鍵形成條件下，可以將具有化學式 (34) 之化合物與具有化學式 (7A) 之羧酸或具有化學式 (7B) 之醯氯反應，以提供具有化學式 (I) 之化合物。

方案14：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案




【0225】 方案14描述了羧酸 (37)、(42) 和 (45) 之合成，該等羧酸係具有化學式 (2A) 和化學式 (7A) 之酸的代表。

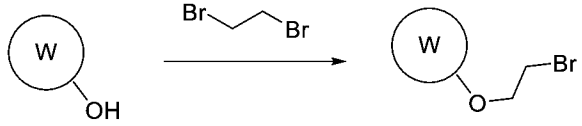
【0226】 在強鹼（例如但不限於，三級丁醇鉀）的存在下，可以將具有化學式 (35) 之化合物與2-羥基乙酸乙酯反應，以提供具有化學式 (36) 之化合物。典型地，在環境溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，四氫呋喃）中進行該反應。可以用水性氫氧化鋰處理具有化學式 (36) 之化合物，以提供具有化學式 (37) 之化合物。典型地，在環境溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，四氫呋喃）中進行該反應。

【0227】 在鹼（例如但不限於，碳酸鉀）的存在下，可以將具有化學式 (38) 之醇與2-溴乙酸三級丁酯反應，以提供具有化學式 (39) 之化合物。典型地，在升高的溫度下，在一種溶劑中（例如但不限於，*N*,*N*-二甲基甲醯胺）進行該反應。可以用一種酸（例如但不限於，鹽酸）處理具有化學式 (39) 之化合物，以提供具有化學式 (37) 之化合物。典型地，在環境溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，1,4-二噁烷）中進行該反應。

【0228】 在強鹼（例如但不限於，氫化鈉）的存在下，可以將具有化學式 (40) 之化合物與3-溴代丙酸乙酯反應，以提供具有化學式 (41) 之化合物。典型地，在升溫至環境溫度之前，在低溫下，在一種溶劑（例如但不限於，四氫呋喃）中進行該添加。可以用水性氫氧化鈉處理具有化學式 (41) 之化合物，以提供具有化學式 (42) 之化合物。典型地，在環境溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，四氫呋喃）中進行該反應。

【0229】 在方案1中描述的醯胺鍵形成的條件下，可以將具有化學式 (43) 之羧酸與肌胺酸甲酯反應，以提供具有化學式 (44) 之化合物。可以用水性氫氧化鈉處理具有化學式 (44) 之化合物，以提供具有化學式 (45) 之化合物。典型地，在環境溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，乙醇）中進行該反應。

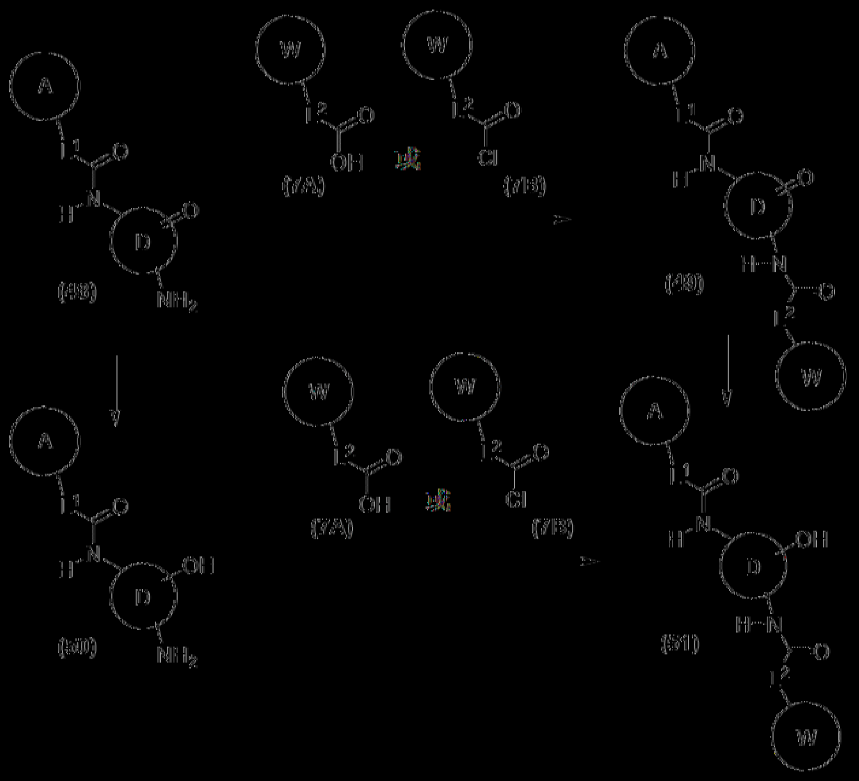
方案15：用於合成本發明的示例性化合物的代表性方案




(46) (47)

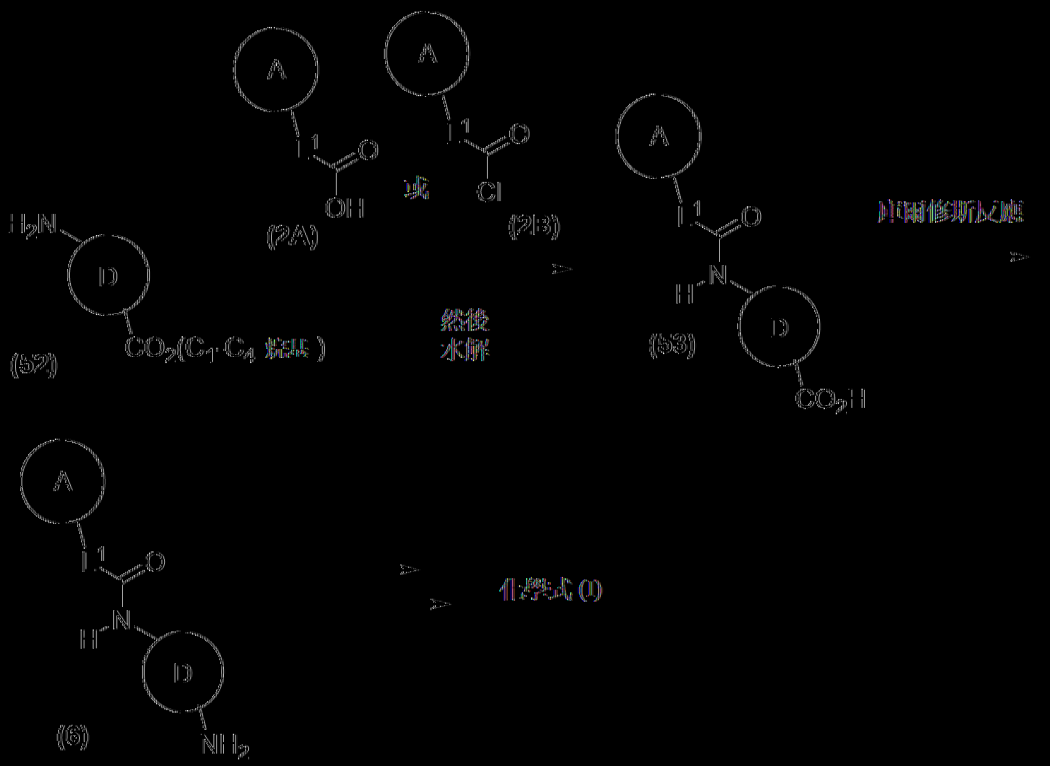
【0230】 如顯示在方案15中，具有化學式 (47) 之溴化物係具有化學式 (10) 和 (24) 之化合物的代表，可以從具有化學式 (46) 之醇來製備。在鹼（例如但不限於，碳酸鉀）的存在下，可以將具有化學式 (46) 之化合物與1,2-二溴乙烷反應，以提供具有化學式 (47) 之化合物。典型地，在升高的溫度下，在一種溶劑（例如但不限於，乙腈）中進行該反應。

方案16：用於合成本發明的示例性化合物的代表性的方案。



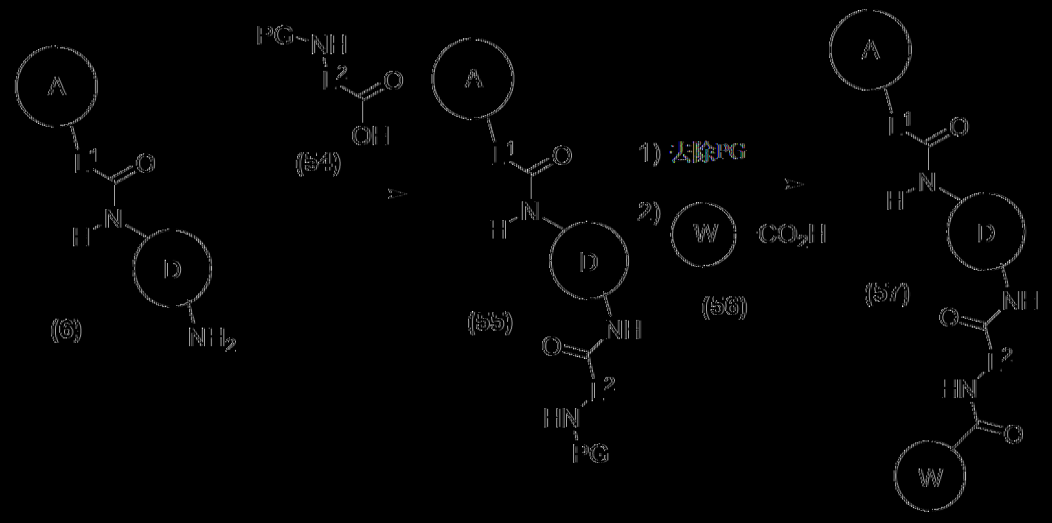

[0231] 如顯示在方案16中，可以從具有化學式 (48) 之化合物製備具有化學式 (49) 之化合物（其中A和W相同或不同，並且$L^1$和$L^2$相同或不同，並且具有化學式 (49) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表）。在方案1中描述的醯胺鍵形成的條件下，可以將具有化學式 (7A) 之羧酸或具有化學式 (7B) 之醯氯與具有化學式 (48) 之胺偶合，以提供具有化學式 (49) 之化合物。在還原劑（例如但不限於，硼氫化鈉）的存在下，在溶劑（例如，甲醇和二氯甲烷的混合物）中具有化學式 (48) 之酮還可以被還原，以給出具有化學式 (50) 之醇。在方案1中描述的醯胺鍵形成的條件下，可以將具有化學式 (7A) 之羧酸或具有化學式 (7B) 之醯氯與具有化學式 (50) 之胺偶合，以提供具有化學式 (51) 之化合物。在還原劑（例如但不限於，硼氫化鈉）的存在下，在溶劑（例如，甲醇和二氯甲烷的混合物）中具有化學式 (49) 之酮還可以被還原，以給出具有化學式 (51) 之醇。如以下實例中所示的具有化學式 (48)、化學式 (49)、化學式 (50) 和化學式 (51) 之化合物可以進一步衍生。

方案17：用於合成本發明的示例性化合物的代表性的方案。



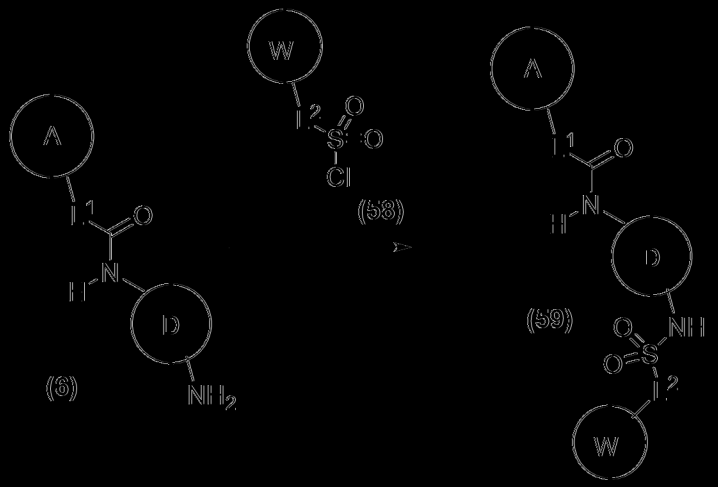

〔0232〕如顯示在方案17中，具有化學式 (52) 之化合物可以轉換為具有化學式 (6) 之化合物，其反過來藉由在方案2-8和10中描述的方法可以轉化為具有化學式 (I) 之化合物。因此，在方案1中描述的醯胺鍵形成的條件下，使用熟習該項技術者已知的條件，可以將具有化學式 (2A) 之羧酸或具有化學式 (2B) 之醯氯與具有化學式 (50) 之胺偶合，隨後藉由酯水解，以提供具有化學式 (53) 之化合物。在Curtius（庫爾修斯）反應條件下，具有化學式 (53) 之化合物可以反應，例如用二苯基磷醯基疊氮化物和三乙胺在加熱的甲苯中處理，隨後藉由酸水解，以給出具有化學式 (6) 之化合物。

方案18：用於合成本發明的示例性化合物的代表性的方案。



[0233] 如顯示在方案18中，具有化學式 (6) 之化合物可以轉化為具有化學式 (57) 之化合物，其係具有化學式 (I) 之化合物的代表。因此，使用在方案1中描述的醯胺鍵偶合條件，可以將具有化學式 (6) 之化合物與具有化學式 (54) 之受保護的胺基酸偶合（其中PG係合適的胺基保護基團），以給出具有化學式 (55) 之化合物。在熟習該項技術者已知的條件下，使用在方案1中描述的醯胺鍵偶合條件，可以去除在具有化學式 (55) 之化合物中的保護基團（PG）以暴露可以與具有化學式 (56) 之羧酸偶合的胺基，以給出具有化學式 (57) 之化合物。

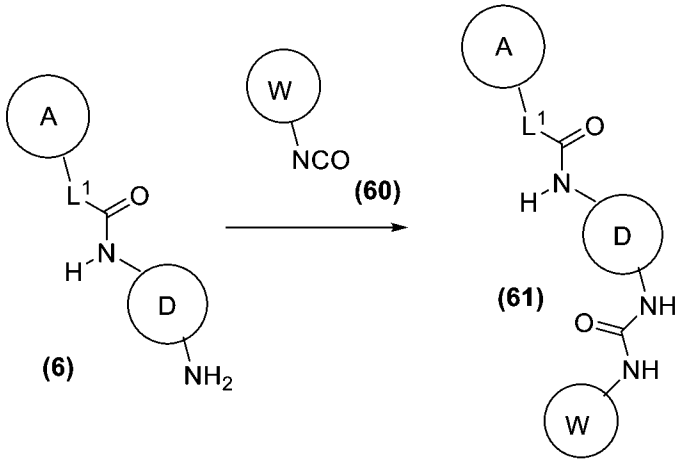
方案19：用於合成本發明的示例性化合物的代表性的方案。



[0234] 如顯示在方案19中，可以將具有化學式 (6) 之化合物轉化

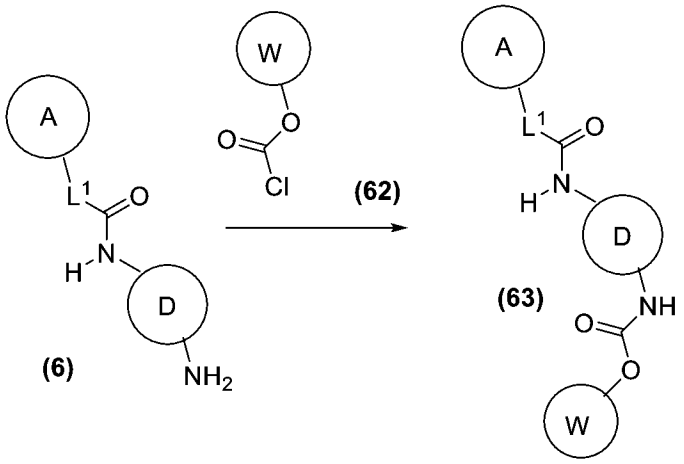
為具有化學式 (59) 之化合物，其係具有化學式 (I) 之化合物的代表。在鹼（例如，三乙胺）的存在下，在視情況經加熱的溶劑（例如但不限於，*N*,*N*-二甲基甲醯胺）中，可以將具有化學式 (6) 之化合物與具有化學式 (58) 之磺醯氯反應，以給出具有化學式 (59) 之化合物。

方案20：用於合成本發明的示例性化合物的代表性的方案。




【0235】 如顯示在方案20中，可以將具有化學式 (6) 之化合物轉化為具有化學式 (61) 之化合物，其係具有化學式 (I) 之化合物的代表。在吡啶的存在下，可以將具有化學式 (6) 之化合物與具有化學式 (60) 之異氰酸酯反應，以給出具有化學式 (61) 之化合物。

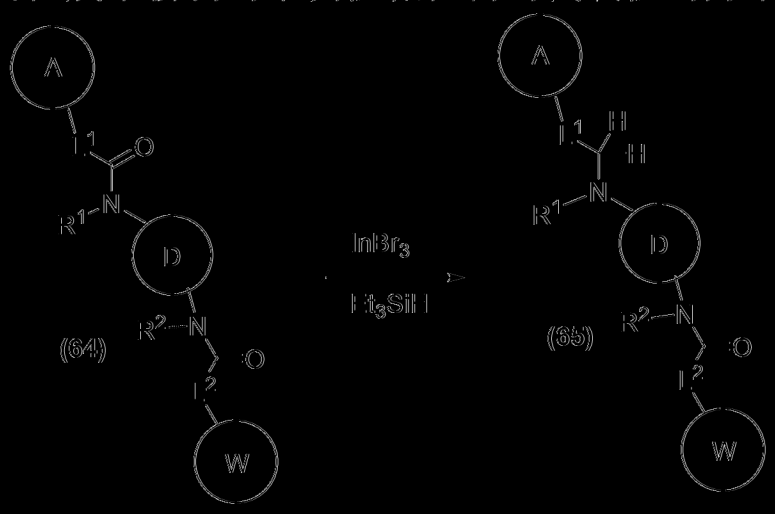
方案21：用於合成本發明的示例性化合物的代表性的方案。




【0236】 如顯示在方案21中，可以將具有化學式 (6) 之化合物轉化為具有化學式 (63) 之化合物，其係具有化學式 (I) 之化合物的代表。在

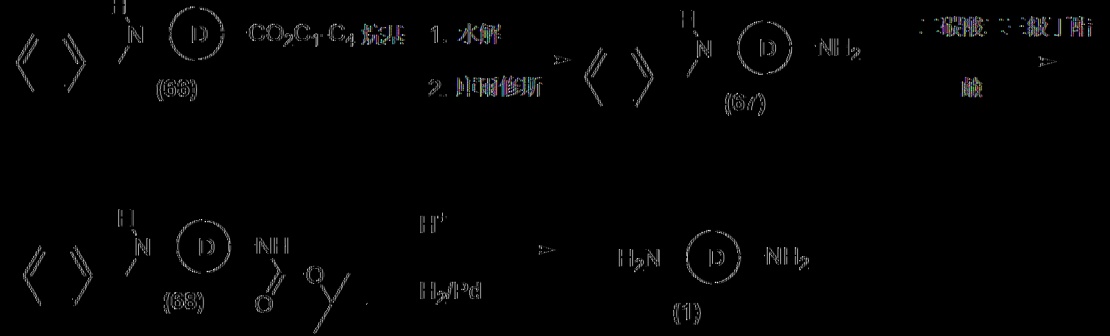
鹼（例如，*N*,*N*-二異丙基乙胺）的存在下，在一種溶劑（例如，四氫呋喃）中，可以將具有化學式 (6) 之化合物與具有化學式 (62) 之氯甲酸酯反應，以給出具有化學式 (63) 之化合物。

方案22：用於合成本發明的示例性化合物的代表性的方案。




[0237] 如顯示在方案22中，可以將具有化學式 (64) 之化合物轉換為具有化學式 (65) 之化合物，其係具有化學式 (I) 之化合物的代表。在加熱的二氯甲烷中，可以用溴化銦(III)和三乙基矽烷（$Et_3SiH$）還原具有化學式 (64) 之化合物，以給出具有化學式 (65) 之化合物。

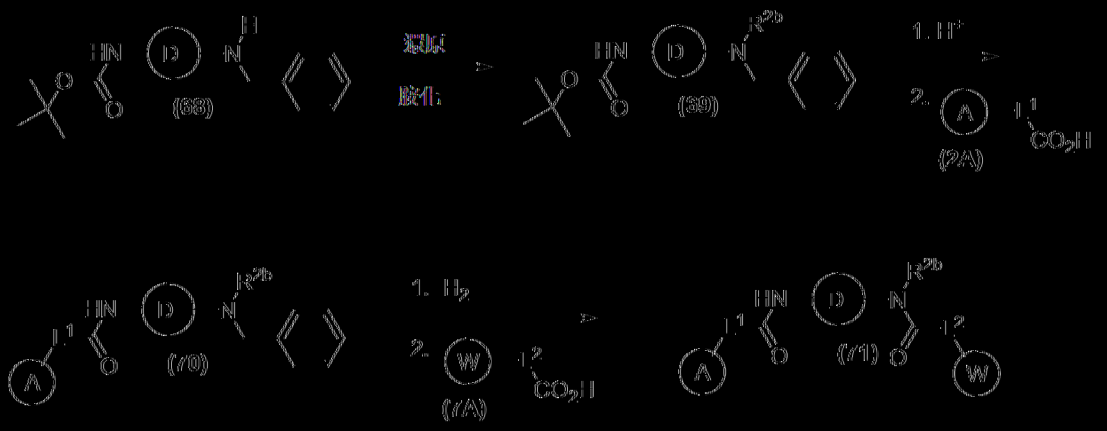
方案23：用於合成本發明的示例性化合物的代表性的方案。




[0238] 如顯示在方案23中，可以將具有化學式 (66) 之化合物轉化為具有化學式 (1) 之化合物。因此，在熟習該項技術者已知的條件下，可以水解具有化學式 (66) 之化合物的酯部分，以給出相應的羧酸。在Curtius（庫爾修斯）反應條件下，可以處理該等羧酸以完成將其轉換為

具有化學式 (67) 之化合物。在鹼的存在下，可以將具有化學式 (67) 之化合物與二碳酸二三級丁酯反應，以給出正交保護的雙胺 (68)。在催化氫化條件下，在一種酸（例如，4 M鹽酸）的存在下，在一種溶劑（例如，加熱的二噁烷）中，可以將具有化學式 (68) 之化合物轉化為具有化學式 (1) 之化合物。如在方案1或方案2的描述可以使用具有化學式 (1) 之化合物。

方案24：用於合成本發明的示例性化合物的代表性的方案。




[0239] 如顯示在方案24中，可以將具有化學式 (68) 之化合物轉化為具有化學式 (71) 之化合物。可以將具有化學式 (68) 之化合物還原胺化為具有化學式 (69) 之化合物（其中$R^{2b}$係視情況經取代的$C_1$-$C_6$烷基）。在熟習該項技術者已知的酸性條件下，使用在方案1中描述的醯胺鍵形成反應條件，可以將具有化學式 (69) 之化合物處理以選擇性地去除三級丁氧基羰基保護基團，並且然後將暴露的胺與具有化學式 (2A) 之化合物偶合，以給出具有化學式 (70) 之化合物。可替代地，如在方案1中的描述，還可以將具有化學式 (2B) 之醯氯與胺偶合。在催化氫化條件下，可以將具有化學式 (70) 之化合物的苄基保護基團去除，並且然後可以將顯露的胺與具有化學式 (7A) 之羧酸偶合，以給出具有化學式 (71) 之化合物。使用還描述在方案1中的條件，還可以藉由將相應的醯氯與先前提及

的顯露的胺反應來獲得具有化學式 (71) 之化合物。具有化學式 (71) 之化合物係具有化學式 (I) 之化合物的代表。

**藥物組成物**

【0240】 本發明的特徵在於包含具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物的藥物組成物。在一些實施方式中，該藥物組成物進一步包括藥學上可接受的賦形劑。在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物、立體異構物以有效量提供在該藥物組成物中。在一些實施方式中，該有效量係治療有效量。在某些實施方式中，該有效量係預防有效量。

【0241】 可以藉由藥理學領域已知的任何方法來製備在此描述的藥物組成物。通常，此類製備方法包括以下步驟：使具有化學式 (I) 之化合物（“活性成分”）與載體和/或一個或多個其他配合劑聯合，並然後，如果必要的和/或希望的話，將產品成形和/或包裝成所需的單劑量單位或多劑量單位。藥物組成物可以作為單一單位劑量和/或作為多個單一單位劑量製備、包裝和/或散裝出售。如在此使用的“單位劑量”係離散量的藥物組成物，該藥物組成物包含預定量的活性成分。活性成分的量通常等於將給予受試者的活性成分的劑量和/或此劑量的合適的分數（例如，此劑量的二分之一或三分之一）。

【0242】 本發明的具有化學式 (I) 之化合物、藥學上可接受的賦形劑、和/或藥物組成物中任何另外的組分的相對含量將根據所治療的受試者的特性、體重和/或病症，並進一步根據組成物的給藥途徑而變化。作為實例，該組成物可以包含在0.1%和100%（w/w）之間的具有化學式 (I)

之化合物。

【0243】術語“藥學上可接受的賦形劑”是指不破壞與其配製的化合物的藥理學活性的無毒性的載體、佐劑、稀釋劑或運載體。在生產本發明的藥物組成物中有用的藥學上可接受的賦形劑係本領域技術上人員熟知的任何那些藥物配製物，並包括惰性稀釋劑、分散劑和/或造粒劑、表面活性劑和/或乳化劑、崩散劑、黏合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑和/或油。在生產本發明的藥物組成物中有用的藥學上可接受的賦形劑包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白（如人血清蛋白）、緩衝物質（如磷酸鹽）、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質（如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽）、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啶酮、基於纖維素的物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物、聚乙二醇和羊毛酯。

【0244】本發明的組成物經口服地、胃腸外地（包括皮下的、肌內注射的、靜脈內的和皮內的）、藉由吸入噴霧、局部地、經直腸地、經鼻地、經頰地、經陰道地或經由植入式儲藥器給藥。在一些實施方式中，提供的化合物或組成物經靜脈注射地和/或口服地給藥。

【0245】本文使用的術語“胃腸道外”包括皮下的、靜脈內的、肌內注射的、眼內的、玻璃體內的、關節內的、滑膜內的、胸骨內的、鞘內的、肝內、腹膜內、損傷區內和顱內注射或輸注技術。較佳的是，該組成物經口服地、皮下地、腹膜內地、或靜脈內地給藥。本發明的組成物的無菌可注射形式可以是水性或油性懸浮液。可以根據本領域已知的技術使用適合的分散劑或潤濕劑和助懸劑配製該等懸浮液。無菌可注射製劑也可以

是在無毒性的胃腸外可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如為在1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒介物和溶劑有水、林格氏溶液和等滲氯化鈉溶液。此外，無菌固定油通常用作溶劑或懸浮介質。

【0246】 本發明的藥學上可接受的組成物可以以任何口服可接受的劑型（包括但不限於膠囊、片劑、水性懸浮液或溶液）進行口服給藥。在用作口服使用的片劑時，通常使用的載體包括乳糖和玉米澱粉。典型地還加入多種潤滑劑，例如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式的口服給藥，有用的稀釋劑包括乳糖和乾燥的玉米澱粉。當水性懸浮液需要口服使用時，將活性成分與乳化劑和助懸劑組合。如果需要，還可以加入某些甜味劑、調味劑或著色劑。在一些實施方式中，提供的口服配製物被配製用於立即釋放或持續/延遲釋放。在一些實施方式中，

【0247】 該組成物適用於經頰或舌下給藥，包括片劑、錠劑和軟錠劑。具有化學式 (I) 之化合物也可以以微囊劑型。

【0248】 本發明的組成物可以配製成敷藥棒、溶液、懸浮液、乳劑、凝膠、霜劑、軟膏、糊劑、凝膠劑、漆、散劑和氣霧劑，藉由經皮的、藉由局部途徑來遞送。口服製劑包括適合患者攝入的片劑、藥丸、散劑、糖錠劑、膠囊、液體、錠劑、扁囊劑、凝膠劑、糖漿劑、藥漿、懸浮液等等。固體形式的製劑包括散劑、片劑、藥丸、膠囊、扁囊劑、栓劑和可分散的顆粒劑。液體形式的製劑包括溶液、懸浮液和乳劑，例如水或水/丙二醇溶液。本發明的組成物可以另外地包括用以提供持續釋放和/或舒適的組分。此類組分包括高分子量、陰離子黏性模擬物質聚合物、凝膠多糖和精細分離的藥物載體底物。該等組分在美國專利號4,911,920；

5,403,841；5,212,162；和4,861,760中有更詳細的討論。出於所有目的，該等發明的全部內容藉由引用以其整體併入本文。本發明的組成物也可以作為微球遞送，以在體內的緩釋。例如，可以經皮內注射含有藥物的微球給予微球，其在皮下緩釋（參見Rao，*J. Biomater Sci. Polym. Ed.* [生物材料科學聚合物版] 7：623-645，1995）；為可降解的和可注射的凝膠配製物（參見例如，Gao，*Pharm. Res.* [藥物研究] 12：857-863，1995）；或用於口服給藥的微球（參見例如，Eyles，*J. Pharm. Pharmacol.* [藥物藥理雜誌] 49：669-674，1997）。在另一個實施方式中，本發明組成物的配製物可以藉由使用與細胞膜融合或內吞的脂質體來遞送，即藉由使用與脂質體連接的受體配位基，該受體配位基結合細胞的表面膜蛋白受體，導致內吞作用。藉由使用脂質體，特別是在脂質體表面攜帶對靶細胞特異性的受體配位基的情況下，或者另外較佳的是指向特定器官的情況下，可以將本發明的組成物在體內聚焦到靶細胞中（參見例如Al-Muhammed，*J. Microencapsul.* [微囊化期刊] 13：293-306，1996；Chonn，*Curr. Opin. Biotechnol.* [當前生物技術意見] 6：698-708，1995；Ostro，*J. Hosp. Pharm.* [醫藥藥學期刊] 46：1576-1587，1989）。本發明的組成物也可以作為奈米顆粒進行遞送。

【0249】 可替代地，本發明的藥學上可接受的組成物可以以栓劑形式給予用於直腸給藥。本發明的藥學上可接受的組成物也可以局部地給藥，特別是當治療目標包括藉由局部應用易於接近的區域或器官時，包括眼睛，皮膚或下腸道疾病。容易地為該等區域或器官中的每一個準備合適的局部配製物。

【0250】 在一些實施方式中，為了延長藥物的效果，通常希望減緩

從皮下或肌內注射的藥物的吸收。這可以藉由使用水溶性不佳的結晶或非晶態物質的液體混懸液來實現。然後，藥物的吸收速率取決於其溶解速度，而溶解速率又可能取決於晶體大小以及晶型。可替代地，藉由將藥物溶解或懸浮在油性載體中來實現腸胃外給藥的藥物形式的延遲吸收。

【0251】 雖然在此提供的藥物組成物的說明主要指向適合於對人類給藥的藥物組成物，但是熟習該項技術者將理解的是此類組成物對於所有種類的動物的給藥通常也是適合的。為了使組成物適合於各種動物給藥，對適於給予人的藥物組成物進行修飾係很好理解的，普通技術熟練的獸醫藥理學家可以藉由普通實驗設計和/或進行這種修飾。

【0252】 典型地，為了易於給藥和劑量的均勻，將本文提供的化合物，例如具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物按單位劑型（例如，單一單位劑型）進行配製。可是要理解的是，本發明的組成物的日總劑量將藉由主治醫生在正確醫學判斷的範圍內進行決定。對於任何具體受試者或生物體的特定治療有效劑量水平將會取決於多種因素，包括：所治療的病症和病症的嚴重程度；所使用的特定活性成分的活性；所使用的特定組成物；受試者的年齡、體重、總體健康狀況、性別以及飲食；給藥時間、給藥途徑以及所使用的特定活性成分的排泄速率；治療持續時間；與所使用的特定活性成分組合或同時使用的藥物；以及在醫學領域中熟知的類似因素。

【0253】 達到有效量所需要的化合物的準確的量將會根據受試者不同而變化，例如取決於受試者的物種、年齡和整體狀況，副作用或失調的嚴重程度，特別化合物的性質，施用模式等。所需劑量可以每天三次、每天兩次、每天一次、每隔一天、每三天一次、每週一次、每兩週一次、每

三週一次或每四周一次遞送。在某些實施方式中，所需劑量可以使用多次給藥（例如，兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次給藥）進行遞送。

【0254】 在某些實施方式中，用於一天一次或多次給予的具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物的有效量可以包括約0.0001 mg至約5000 mg，例如，從約0.0001 mg至約4000 mg、約0.0001 mg至約2000 mg、約0.0001 mg至約1000 mg、約0.001 mg至約1000 mg、約0.01 mg至約1000 mg、約0.1 mg至約1000 mg、約1 mg至約1000 mg、約1 mg至約100 mg、約10 mg至約1000 mg、或約100 mg至約1000 mg化合物/單位劑型。

【0255】 在某些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物可以處於以下劑量水平，該劑量水平足夠遞送從約0.001 mg/kg至約1000 mg/kg，例如約0.001 mg/kg至約500 mg/kg、約0.01 mg/kg至約250 mg/kg、約0.1 mg/kg至約100 mg/kg、約0.1 mg/kg至約50 mg/kg、約0.1 mg/kg至約40 mg/kg、約0.1 mg/kg至約25 mg/kg、約0.01 mg/kg至約10 mg/kg、約0.1 mg/kg至約10 mg/kg或約1 mg/kg至約50 mg/kg的受試者體重/天，一天一次或多次，來獲得希望的治療效果。

【0256】 應當認識到的是，如在此所描述的劑量範圍為成人提供藥物組成物的給藥指導。對於例如兒童或青少年給藥的劑量可以由執業醫師或熟習該項技術者決定，並且可以低於或等同於對於成年人給藥的劑量。

【0257】 也應當認識到的是，如在此所描述的化合物或組成物（例如，具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合

物、互變異構物或立體異構物）可以與一種或多種另外的藥學試劑組合給予。所述化合物或組成物可以與另外的藥學試劑結合施用，該等藥學試劑可以提高化合物或組成物的生物利用率，減少和/或改善它們的新陳代謝，抑制它們的排泄和/或改善它們在身體內的分佈。也應當認識到的是，所使用的療法對於相同障礙可以達到希望的效果，和/或其可能達到不同的效果。

【0258】 化合物或組成物可以同時、先於或後於一種或多種另外的可以是有用的藥學試劑給藥，例如聯合治療。藥學試劑包括治療活性劑。藥學試劑也包括預防活性劑。每種另外的藥學試劑可以按針對該藥學試劑確定的劑量和/或時間表進行給予。另外的藥學試劑也可以與彼此和/或與本文所述的化合物或組成物以單一劑量給予或以不同劑量分開給予。在該方案中使用的具體的組合將考慮到本發明化合物與另外的藥學試劑的相容性，和/或待實現的所希望的治療和/或預防效果。通常，希望的是在組合中使用的另外的藥學試劑的使用水平不超過其單獨使用時的水平。在一些實施方式中，在組合中的使用水平將會低於其單獨使用時的水平。

【0259】 示例性另外的藥學試劑包括但不限於，抗增生劑、抗癌劑、抗糖尿病藥、抗炎劑、免疫抑制劑以及鎮痛劑。藥學試劑包括有機小分子（例如藥物化合物（例如，根據美國聯邦法規（CFR），由美國食品和藥物監督管理局批准的化合物）、肽、蛋白質、碳水化合物、單糖、寡糖、多糖、核蛋白、黏蛋白、脂蛋白、合成的多肽或蛋白質、與蛋白質連接的小分子、糖蛋白、類固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反義寡核苷酸、脂類、激素類、維生素類以及細胞。

【0260】 由本發明提供的藥物組成物包括組成物，其中包含了治療

有效量（即有效達到其預期目的的量）的活性成分（例如，本文描述的化合物，包括實施方式或實例）。針對特定應用，有效的實際量將尤其取決於所治療的病症。當以治療疾病的方法給藥時，此類組成物將含有有效實現所希望的結果的活性成分的量，例如調整目標分子（例如eIF2B、eIF2或eIF2α信號傳導途徑的組分或者磷酸化的eIF2α途徑或ISR途徑的組分）的活性，和/或較少、消除或減緩疾病症狀（例如癌症，神經退行性疾病，腦白質病變，炎性疾病，肌肉骨骼疾病，代謝疾病的症狀，或者與eIF2B、eIF2α或者eIF2途徑或ISR途徑的組分功能受損有關的疾病或障礙）的進展。確定本發明的化合物的治療有效量也在熟習該項技術者的能力範圍內，特別是根據本文的詳細說明。

【0261】 對哺乳動物給予的劑量和頻度（單次或多次劑量）可以依賴於許多因素而改變，該等因素係例如，該哺乳動物是否患有另外的疾病、以及給藥的途徑；接受者的尺寸、年齡、性別、健康、體重、身體質量指數和飲食；被治療的疾病（例如癌症，神經退行性疾病，腦白質病變，炎性疾病，肌肉骨骼疾病，代謝疾病或者與eIF2B、eIF2α或eIF2途徑或ISR途徑的組分功能受損相關的疾病或障礙的症狀）的性質和程度，並行治療的種類，所治療疾病的併發症或其他與健康有關的問題。其他治療方案或試劑可以與諸位申請人的發明的方法和化合物結合使用。所建立的劑量（例如頻率和持續時間）的調節和操作完全在熟習該項技術者的能力範圍內。

【0262】 對於本文描述的任何化合物，治療有效量可以由細胞培養測定法初步確定。目標濃度將係能夠實現本文描述的方法的一種或多種活性化合物的濃度，如使用本文所述的或本領域已知的方法進行測量。

【0263】 如本領域已知的，用於人類的治療有效量也可以從動物模型確定。例如，可以配製用於人類的劑量以達到在動物中發現有效的濃度。如以上所述，可以藉由監測化合物的有效性並向上或向下調節劑量來調節在人類中的劑量。基於以上描述的方法和其他熟習該項技術者的能力範圍內的方法，調節劑量以達到在人類中的最大療效。

【0264】 劑量可以根據患者和正在使用的化合物的要求而變化。在本發明的上下文中，給予患者的劑量應足以在患者中隨著時間的推移實現有益的治療反應。劑量的大小也將由任何不良副作用的存在、性質和程度決定。針對特定情況的適當劑量的確定在從業者的技能範圍內。通常，以較小的劑量開始治療，該量小於化合物的最佳劑量。此後，劑量由小的增長量增加，直到達到最佳效果。可以單獨調整劑量和間隔時間，以便為所治療的特定臨床適應症提供有效水平的所給予的化合物。這將提供與個體疾病狀態的嚴重性相稱的治療方案。

【0265】 利用本文提供的教導，可以規劃有效的預防或治療性治療方案，其不引起實質毒性，並且有效治療由特定患者證實的臨床症狀。藉由考慮因素如化合物效價強度、相對生物利用度、患者體重、不良副作用的存在和嚴重程度，較佳的給藥方式和所選擇的藥劑的毒性特徵，此計畫應包括精心選擇活性化合物。

【0266】 本發明還涵蓋套組（kit）（例如藥物包裝）。本發明的套組可以用於預防和/或治療疾病（例如，癌症、神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或本文描述的其他疾病或病症）。

【0267】 所提供的套組可以包含本發明的藥物組成物或化合物和容

器（例如，小瓶、安瓿、瓶子、注射器和/或分液器包裝或其他適合的容器）。在一些實施方式中，所提供的套組可以視情況進一步包括第二容器，該第二容器包含用於稀釋或懸浮本發明的藥物組成物或化合物的藥物賦形劑。在一些實施方式中，將提供在容器中或第二容器中的本發明的藥物組成物或化合物結合以形成一個單位劑型。

【0268】 因此，在一個方面中，提供了包括第一容器的套組，該第一容器包括具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，或其藥物組成物。在某些實施方式中，該等套組在受試者中預防和/或治療增生性疾病係有用的。在某些實施方式中，該等套組進一步包括用於向受試者給予具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，或其藥物組成物來預防和/或治療本文描述的疾病的說明書。

**治療方法**

【0269】 本發明的特徵在於包括具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物的化合物、組成物和方法。在一些實施方式中，該等化合物、組成物以及方法被用於預防或治療疾病、障礙或病症。示例性疾病、障礙或病症包括但不限於神經退行性疾病、腦白質病變、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病。

【0270】 在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症涉及（例如，由其引起）eIF2B活性或水平、eIF2α活性或水平、或者eIF2途徑或ISR途徑的組分的調整（例如，降低）。在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症涉及與eIF2途徑或ISR途徑（例如，eIF2途徑或ISR途徑的組分的磷酸

化）的組分相關的信號途徑的調整。在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症涉及（例如由其引起）神經退行性病變。在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症涉及（例如由其引起）神經細胞死亡或功能障礙。在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症涉及（例如由其引起）神經膠質細胞死亡或功能障礙。在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症涉及（例如由其引起）eIF2B、eIF2α、或者eIF2途徑或ISR途徑的組分的水平或活性的增加。在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症涉及（例如由其引起）eIF2B、eIF2α、或者eIF2途徑或ISR途徑的組分的水平或活性的降低。

【0271】在一些實施方式中，該疾病可以由與eIF2途徑（例如，eIF2B、eIF2α或其他組分）的成員相關的基因或蛋白質序列的突變引起。示例性的突變包括在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亞基上的胺基酸突變。在一些實施方式中，在特定蛋白質中的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、增加或缺失）可以導致結構的改變，例如，影響蛋白質功能的構象或空間變化。例如，在一些實施方式中，在活性位點內或周圍的或者接近結合位點（例如，磷酸化位點、小分子結合位點或蛋白質結合位點）的胺基酸可以突變，由此影響蛋白質的活性。在一些情況下，該胺基酸突變（例如，胺基酸取代、增加或缺失）可以是保守的，並且可以基本上不會影響蛋白質的結構或功能。例如，在某些情況下，用蘇胺酸殘基取代絲胺酸殘基可能不會顯著影響蛋白質的功能。在其他情況下，胺基酸突變可能更巨大，如用大的非極性胺基酸（例如苯丙胺酸或色胺酸）取代帶電荷的胺基酸（例如天冬胺酸或賴胺酸），因此可以對蛋白質功能產生重大影響。可以使用本領域熟知的標準測序技術（例如深測序技術）容易地鑒定影響基因或蛋白質功能結構的突變的性質。在一些實施方式

中，在eIF2途徑的成員中的突變可以影響具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物的結合或活性，並從而調整特定的疾病、障礙或病症或其症狀的治療。

【0272】 在一些實施方式中，eIF2蛋白質可以包括在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基上的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、增加或缺失）。在一些實施方式中，eIF2蛋白質可以包括在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基上的胺基酸取代。在一些實施方式中，eIF2蛋白質可以包括在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基上的胺基酸增加。在一些實施方式中，eIF2蛋白質可以包括在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基上的胺基酸缺失。

【0273】 在一些實施方式中，該eIF2蛋白質可以包括在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亞基中的在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、

色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、增加或缺失）。在一些實施方式中，該eIF2蛋白質可以包括在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亞基中的在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處的胺基酸取代。在一些實施方式中，該eIF2蛋白質可以包括在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亞基中的在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處的胺基酸增加。在一些實施方式中，該eIF2蛋白質可以包括在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5亞基中的在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺酸、穀氨醯胺、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、賴胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處的胺基酸缺失。示例性突變包括V183F（eIF2B1亞基）、H341Q（eIF2B3）、I346T（eIF2B3）、R483W（eIF2B4）、R113H（eIF2B5）和R195H（eIF2B5）。

【0274】在一些實施方式中，在eIF2途徑（例如，eIF2B蛋白質亞基）中的成員的胺基酸突變（例如，胺基酸取代、增加或缺失）可以影響具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物的結合或活性，從而調整特定的疾病、障礙或病症或其症狀的治療。

*神經退行性疾病*

【0275】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療神經退行性疾病。如在此使用的術語“神經退行性疾病”是指受試者的神經系統的功能受損的疾病或病症。可以用本文描述的化合物、藥物組成物或方法治療的神經退行性疾病的實例包括亞歷山大病、進行性腦灰質萎縮、阿茲海默症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、共濟失調性毛細血管擴張、貝敦氏症（Batten disease）（也稱為Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten疾病）、瘋牛病（BSE）、卡納萬疾病、Cockayne綜合症、皮質基底節變性、克-亞二氏症、額顳失智、格施謝三氏（Gerstmann-Straussler-Scheinker）綜合症、杭丁頓氏症、HIV相關的失智、甘乃迪氏症（Kennedy's disease）、克臘伯氏病（Krabbe's disease）、庫魯病、雷維體失智、馬查多-約瑟夫病（Machado-Joseph disease）（脊髓小腦性共濟失調3型）、多系統萎縮、嗜睡病、神經萊姆病（Neuroborreliosis）、帕金森氏病、梅茨巴赫病（Pelizaeus-Merzbacher Disease）、皮克氏病（Pick's disease）、原發性側索硬化、蛋白粒子病、雷弗素姆氏病（Refsum's disease）、桑德霍夫病（Sandhoffs disease）、謝耳德氏病（Schilder's disease）、惡性貧血繼發性亞急性脊髓混合變性、精神分裂症、脊髓小腦性共濟失調（具有不同特徵的多種類型）、脊髓型肌萎縮、Steele-Richardson-Olszewski疾病或脊髓癆。

【0276】在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括消失的白質疾病、具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調、腦白質病變、腦白質病、髓鞘形成減少病或脫髓鞘病、智力障礙綜合症、阿茲海默症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、克-亞二氏症、額顳失智、格施謝三氏（Gerstmann-

Straussler-Scheinker）綜合症、杭丁頓氏症、失智（例如，HIV相關的失智或雷維體失智）、庫魯病、多發性硬化症、帕金森氏病或蛋白粒子病。

【0277】在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括消失的白質疾病、具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調、腦白質病變、腦白質病、髓鞘形成減少病或脫髓鞘病或者智力障礙綜合症。

【0278】在一些實施方式中，該神經退行性疾病包括精神病疾病如懼空曠症 、阿茲海默症、神經性厭食症、健忘、焦慮症、注意缺陷障礙、雙極性障礙、身體畸形性疾患 、心因性暴食症、幽閉恐懼症、抑鬱、妄想、第歐根尼綜合症（Diogenes syndrome）、運用障礙、失眠、孟喬森症候群、嗜睡病、自戀型人格疾患、強迫症、精神病、恐怖障礙、精神分裂症、季節性情緒疾患、類分裂性人格疾患、夢遊、社會畏懼症、藥物濫用、遲發性運動障礙、妥瑞氏症或拔毛症。

【0279】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療消失的白質疾病。治療消失的白質疾病的示例性方法包括但不限於在受試者中減少或消除消失的白質疾病的症狀、減少白質的損失、減少髓磷脂的損失、增加髓磷脂的量、或增加白質的量。

【0280】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調。治療具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調的示例性方法包括但不限於在受試者中減少或消除具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調的症狀、增加髓磷脂水平或減少髓磷脂的損失。

【0281】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療智力障礙綜合症。治療智力障礙綜合症的示例性方法包括但不限於減少或消除智力障礙綜合症的症狀。

【0282】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療神經退行性病變。治療神經退行性病變的示例性方法包括但不限於改善精神健康、增加心理功能、減緩心理功能的下降、減少失智、延緩失智發病、提高認知能力、減少認知能力的喪失、改善記憶力、減輕記憶力的退化或延長生存期。

【0283】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療腦白質病或脫髓鞘病。示例性腦白質病包括但不限於進行性多灶性白質腦病、中毒的腦白質病、具有消失的白質的腦白質病、具有神經元的球體的腦白質病、可逆性後腦白質腦病綜合症、腦白質營養不良、伴有皮層下囊腫的巨腦性腦白質病、Charcot-Marie-Tooth障礙和德維克病（Devic's disease）。腦白質病可以包含脫髓鞘病，其可以是遺傳性或獲得性脫髓鞘病。在一些實施方式中，獲得性脫髓鞘病可以是炎性脫髓鞘病（例如，傳染性炎性脫髓鞘病或非傳染性炎性脫髓鞘病）、毒性脫髓鞘病、代謝性脫髓鞘病、缺氧性脫髓鞘病、創傷性脫髓鞘病或缺血性脫髓鞘病（例如，賓斯旺格病（Binswanger's disease））。治療腦白質病或脫髓鞘病的示例性方法包括但不限於減少或消除腦白質病或脫髓鞘病的症狀、減少髓磷脂的損失、增加髓磷脂的量、在受試者中減少白質的損失或在受試者中增

加白質的量。

【0284】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療對神經系統（例如，腦）的創傷性損傷或毒素誘導的損傷。示例性創傷性腦損傷包括但不限於腦膿腫、腦震盪、局部缺血、腦出血、顱骨骨折、彌散性軸索損傷、閉鎖綜合症、或與創傷力相關的損傷、或對神經系統或腦的打擊導致對器官或組織的損傷。示例性毒素誘導的腦損傷包括但不限於中毒性腦病、腦膜炎（例如細菌性腦膜炎或病毒性腦膜炎）、腦膜腦炎、腦炎（例如，日本腦炎、東方馬腦炎、西尼羅河腦炎）、格-巴二氏綜合症、西登哈姆舞蹈病（Sydenham's chorea）、恐水症、麻風病、神經梅毒、蛋白粒子病或暴露在化學物質（例如，砷、鉛、甲苯、乙醇、錳、氟化物、二氯二苯基三氯乙烷（DDT）、二氯二苯基二氯乙烯（DDE）、四氯乙烯、多溴化的二苯基乙醚、殺有害生物劑、鈉通道抑制劑、鉀通道抑制劑、氯離子通道抑制劑、鈣通道抑制劑或血腦障壁抑制劑）中。

【0285】在其他實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於改善在受試者記憶。已經顯示出，藉由降低的eIF2α磷酸化促進記憶的誘導，並且藉由增加的eIF2α磷酸化損害記憶的誘導。翻譯調節劑如本文揭露的化合物（例如具有化學式 (I) 之化合物）可以用作治療劑，該等治療劑改善在人類中與記憶喪失（如阿茲海默症）有關的記憶障礙，並且在其他神經元中啟動UPR或ISR的神經障礙，從而可以對記憶鞏固如帕金森病、精神分裂症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症和蛋白粒子病具有負面影響。此外，破壞複合體完整性的eIF2γ突變將智力殘疾（智力障礙綜合症或ID）

與受損的人類翻譯起始相關聯。因此，具有eIF2功能受損的兩種疾病ID和VWM顯示出不同的表型，但兩者都主要影響腦部並損害學習。在一些實施方式中，該疾病或病症係不令人滿意的記憶（例如，工作記憶、長時記憶、短期記憶或記憶鞏固）。

【0286】 在仍其他實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於改善受試者的記憶（例如，工作記憶、長時記憶、短期記憶或記憶鞏固）的方法中。在一些實施方式中，該受試者係人類。在一些實施方式中，該受試者係非人類哺乳動物。在一些實施方式中，該受試者係家畜。在一些實施方式中，該受試者係狗。在一些實施方式中，該受試者係鳥。在一些實施方式中，該受試者係馬。在實施方式中，該患者係牛。在一些實施方式中，該受試者係靈長類。

*癌症*

【0287】 在一些實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療癌症。如在此使用的“癌症”是指人類癌症和惡性腫瘤、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病、黑素瘤等，包括固體和淋巴癌、腎癌、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、腦癌、頭頸癌、皮膚癌、子宮癌、睾丸癌、神經膠質瘤、食道癌、肝癌（liver cancer）（包括肝癌（hepatocarcinoma））、淋巴瘤（包括B-急性淋巴母細胞淋巴瘤）、非霍奇金淋巴瘤（例如，伯基特淋巴瘤（Burkitt's）、小細胞淋巴瘤和大細胞淋巴瘤）、霍奇金氏淋巴瘤、白血病（包括AML、ALL和CML）和/或多發性骨髓瘤。在一些另外的例子中，“癌症”是指肺癌、

乳腺癌、卵巢癌、白血病、淋巴瘤、黑素瘤、胰腺癌、肉瘤、膀胱癌、骨骼癌、腦癌、宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、肝癌、頭頸癌、腎癌、骨髓瘤、甲狀腺癌、前列腺癌、轉移性癌症或惡性腫瘤。

【0288】如在此使用的術語“癌症”是指在哺乳動物中發現的所有類型的癌症、瘤或惡性腫瘤，包括白血病、淋巴瘤、惡性腫瘤和肉瘤。可以用本文提供的化合物、藥物組成物或方法治療的示例性癌症包括淋巴瘤、肉瘤、氣囊癌、骨骼癌、腦腫瘤、宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、頭頸癌、腎癌、骨髓瘤、甲狀腺癌、白血病、前列腺癌、乳腺癌（例如，ER陽性、ER陰性、化療耐藥、赫賽汀耐藥、HER2陽性、阿黴素耐藥、他莫昔芬耐藥、導管癌、小葉癌、原發性、轉移性的）、卵巢癌、胰腺癌、肝癌（例如，肝細胞癌）、肺癌（例如非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、腺癌、大細胞肺癌、小細胞肺癌、類癌瘤、肉瘤）、多形性成膠質細胞瘤、膠質瘤或黑毒瘤。另外的實例包括甲狀腺、內分泌系統、腦、乳腺、宮頸、結腸、頭頸、肝、腎、肺、非小細胞肺、黑毒瘤、間皮瘤、卵巢、肉瘤、胃、子宮或髓母細胞瘤的癌症，霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、成神經細胞瘤、膠質瘤、多形性成膠質細胞瘤、卵巢癌、橫紋肌肉瘤、原發性血小板增多症、原發性巨球蛋白血症、原發性腦腫瘤、癌症、惡性胰島素瘤、惡性類癌瘤、膀胱腫瘤、惡化前的皮膚損傷、睾丸癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、成神經細胞瘤、食道癌、泌尿生殖系統癌症、惡性高鈣血症、子宮內膜癌、腎上腺皮質癌、內分泌或外分泌胰腺的腫瘤、髓樣甲狀腺癌、甲狀腺髓樣癌、黑毒瘤、結腸直腸癌、乳頭狀甲狀腺癌、肝細胞癌、乳頭的佩吉特氏病、乳腺葉狀腫瘤、小葉癌、導管癌、胰臟星狀細胞癌、肝星狀細胞癌或前列腺癌。

【0289】術語“白血病”廣泛地指造血器官的進行性、惡性疾病，其特徵在於血液和骨髓中白細胞及其先質的變形的增殖和發育。通常在臨床上，白血病基於以下各項進行分類：（1）急性或慢性疾病的持續時間和性質；（2）涉及的細胞類型；骨髓（骨髓性的），淋巴（淋巴源性的）或單核細胞；和（3）血液白血病或白血病（亞白血病的）中異常細胞數量增加或不增加。可以用本文提供的化合物、藥物組成物或方法治療的示例性白血病包括例如，急性非淋巴細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、急性粒細胞性白血病、慢性粒細胞性白血病、急性早幼顆粒細胞性白血病、成人T細胞白血病、非白血病性白血病、白血病性白血病、嗜鹼性白血病、胚胎細胞白血病、牛白血病、慢性粒細胞性白血病、皮膚白血病、幹細胞性白血病、嗜酸性顆粒細胞性白血病、Gross白血病、毛細胞白血病、血母細胞性白血病（hemoblastic leukemia）、血母細胞性白血病（hemocytoblastic leukemia）、組織細胞白血病、幹細胞性白血病、急性單核球性白血病、白細胞減少性白血病、淋巴細胞性白血病、成淋巴細胞性白血病、淋巴細胞性白血病、淋巴細胞白血病、淋巴性白血病、淋巴肉瘤細胞白血病、肥大細胞白血病、巨核細胞白血病、小原粒型白血病、單核球性白血病、原顆粒細胞性白血病、髓細胞性白血病、髓性顆粒細胞性白血病、慢性骨髓單核球性白血病、Naegeli型白血病、漿細胞白血病、多發性骨髓瘤、漿細胞性白血病、前髓細胞性白血病、裡德爾細胞白血病、希林氏白血病、幹細胞性白血病、亞白血病性白血病或未分化細胞白血病。

【0290】術語“肉瘤”通常是指由像胚胎結締組織的物質組成的腫瘤，並且通常由嵌入纖維狀或均質物質中的緊密堆積的細胞組成。可以用

本文提供的化合物、藥物組成物或方法治療的肉瘤包括軟骨肉瘤、纖維肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、黏液肉瘤、骨肉瘤、Abemethy氏肉瘤、脂肉瘤、脂肪肉瘤、腺泡狀軟組織肉瘤、成釉細胞肉瘤、葡萄狀肉瘤、綠色瘤肉瘤、絨膜癌、胚胎肉瘤、腎母細胞瘤肉瘤、子宮內膜間質肉瘤、間質肉瘤、Ewing氏肉瘤、筋膜肉瘤、成纖維細胞肉瘤、巨細胞肉瘤、粒細胞肉瘤、霍奇金氏肉瘤、特發性多發性色素沈著出血性肉瘤、B細胞免疫母細胞肉瘤、淋巴瘤、T細胞的免疫母細胞肉瘤、詹恩遜氏肉瘤、卡波濟氏肉瘤、庫普弗細胞肉瘤、血管肉瘤、白色肉瘤、惡性間質瘤肉瘤、骨旁骨肉瘤、網狀細胞肉瘤、魯斯氏肉瘤、漿液囊性肉瘤、滑膜肉瘤或毛細血管擴張肉瘤。

【0291】術語“黑素瘤”被認為意指由皮膚和其他器官的黑色素細胞系統產生的腫瘤。可以用本文提供的化合物、藥物組成物或方法治療的黑素瘤包括例如，肢端雀斑樣痣黑素瘤、無黑素性黑素瘤、良性幼年黑素瘤、Cloudman氏黑素瘤、S91黑素瘤、哈-帕二氏黑素瘤、少年黑素瘤、惡性雀斑樣痣黑素瘤、惡性黑素瘤、結節性黑素瘤、甲下黑素瘤或淺表擴散性黑素瘤。

【0292】術語“惡性腫瘤”是指由傾向於滲透周圍組織並引起轉移的上皮細胞組成的惡性新生長。可以用本文提供的化合物、藥物組成物或方法治療的示例性惡性腫瘤包括，例如，甲狀腺髓樣癌、家族性甲狀腺髓質癌、腺泡癌、腺泡狀癌、腺樣囊性癌、腺樣囊性癌、腺癌、腎上腺皮質癌、肺泡上皮癌、肺泡細胞癌、基底細胞癌、基底樣細胞瘤、基底樣癌、基底鱗狀細胞癌、細支氣管肺泡細胞癌、支氣管癌（bronchiolar carcinoma）、支氣管癌（bronchogenic carcinoma）、腦樣癌、膽管細

胞癌、絨膜上皮癌、膠樣癌、粉刺性癌、子宮體癌、篩狀癌、鎧甲狀癌、皮膚癌、柱狀癌、柱狀細胞癌、導管癌（duct carcinoma）、導管癌（ductal carcinoma）、硬癌、胚胎性癌、髓樣癌、鱗狀細胞癌、腺樣上皮細胞癌、外生型癌、潰瘍性癌、纖維癌、膠樣癌、膠狀癌、巨細胞癌（giant cell carcinoma）、巨細胞癌（carcinoma gigantocellulare）、腺癌、粒層細胞癌、基底細胞癌、多血癌、肝細胞癌、嗜酸細胞腺癌、透明細胞癌、腎上腺樣癌、幼稚性胚胎性癌、原位癌、表皮內癌、上皮內癌、侵蝕性潰瘍、庫爾奇茨基細胞癌（Kulchitzky-cell carcinoma）、大細胞癌、豆狀癌（lenticular carcinoma）、豆狀癌（carcinoma lenticulare）、脂瘤樣癌（lipomatous carcinoma）、小葉癌、淋巴上皮癌、髓樣癌（carcinoma medullare）、髓樣癌（medullary carcinoma）、黑色素癌、軟癌、黏液癌（mucinous carcinoma）、黏液癌（carcinoma muciparum）、黏液細胞癌、黏液表皮樣癌、黏液癌（carcinoma mucosum）、黏液癌（mucous carcinoma）、黏液瘤樣癌、鼻咽癌、燕麥細胞癌、骨樣癌（carcinoma ossificans）、骨樣癌（osteoid carcinoma）、乳頭狀癌、門靜脈周癌、浸潤前癌、棘細胞癌、腦樣癌（pultaceous carcinoma）、腎細胞癌、貯備細胞癌、肉瘤樣癌、施奈德癌（schneiderian carcinoma）、硬癌（scirrhous carcinoma）、陰囊癌（carcinoma scroti）、印戒細胞癌（signet-ring cell carcinoma）、單純癌、小細胞癌、馬鈴薯狀癌（solanoid carcinoma）、球狀細胞癌（spheroidal cell carcinoma）、梭形細胞癌、海綿樣癌、鱗癌、鱗狀細胞癌、繩樣癌（string carcinoma）、血管擴張性癌（carcinoma telangiectaticum）、血管擴張性癌（carcinoma telangiectodes）、移行

細胞癌、結節性皮癌（carcinoma tuberosum）、小管癌（tubular carcinoma）、結節性皮癌（tuberous carcinoma）、疣狀癌或絨毛狀癌。

【0293】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療胰腺癌、乳腺癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞的癌症。例如本文中的某些方法藉由減少或降低或預防癌症的發生、生長、轉移或發展來治療癌症。在一些實施方式中，描述在本文的方法可以用於藉由減少或消除癌症的症狀來治療癌症。在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物可以作為在組成物中的單一試劑或在組成物中與其他試劑結合以治療本文描述的癌症（例如，胰腺癌、乳腺癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞的癌症）。

*炎性疾病*

【0294】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療炎性疾病。如在此使用的術語“炎性疾病”是指以異常炎症為特徵的疾病或病症（例如與不患有疾病的健康人的對照相比，炎症水平增加）。炎性疾病的實例包括術後認知功能障礙、關節炎（例如，類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、幼年性特發性關節炎）、全身性紅斑狼瘡（SLE）、重症肌無力、青少年型糖尿病、1型糖尿病、格巴二氏症候群、橋本氏腦炎、橋本氏甲狀腺炎、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、休格倫氏症候群、血管炎、腎小球腎炎、自身免疫性甲狀腺炎、貝切特氏病、克羅恩病、潰瘍性結腸炎、大皰性類天皰瘡、類肉瘤病、魚鱗癬、格雷夫斯眼病、炎症性腸病、阿狄孫氏病、白斑病、氣喘（例如，變應性氣喘）、尋常痤瘡、乳糜瀉、

慢性前列腺炎、炎症性腸病、盆腔炎、再灌注損傷、類肉瘤病、移植排斥、間質性膀胱炎、動脈粥樣硬化和異位性皮膚炎。與炎症和炎症疾病（例如異常表現係疾病的症狀或原因或標誌物）相關的蛋白質包括白細胞介素-6（IL-6）、白細胞介素-8（IL-8）、白細胞介素-18（IL-18）、TNF-α（腫瘤壞死因子-α）和C反應蛋白（CRP）。

【0295】 在一些實施方式中，該炎性疾病包括術後認知功能障礙、關節炎（例如，類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎或幼年性特發性關節炎）、全身性紅斑狼瘡（SLE）、重症肌無力、糖尿病（例如，青少年型糖尿病或1型糖尿病）、格巴二氏症候群、橋本氏腦炎、橋本氏甲狀腺炎、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、休格倫氏症候群、血管炎、腎小球腎炎、自身免疫性甲狀腺炎、貝切特氏病、克羅恩病、潰瘍性結腸炎、大皰性類天皰瘡、類肉瘤病、魚鱗癬、格雷夫斯眼病、炎症性腸病、阿狄孫氏病、白斑病、氣喘（例如，變應性氣喘）、尋常痤瘡、乳糜瀉、慢性前列腺炎、盆腔炎、再灌注損傷、類肉瘤病、移植排斥、間質性膀胱炎、動脈粥樣硬化或異位性皮膚炎。

【0296】 在一些實施方式中，該炎性疾病包括術後認知功能障礙，其是指手術後的認知功能（例如記憶或執行功能（例如工作記憶、推理、任務靈活性、處理速度或問題解決））的下降。

【0297】 在其他實施方式中，該治療方法係本發明的方法。例如，治療術後認知功能障礙的方法可以包括預防術後認知功能障礙或術後認知功能障礙的症狀，或者藉由在手術前給予本文描述的化合物降低術後認知功能障礙的症狀的嚴重性。

【0298】 在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥

學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於藉由減少或消除疾病的症狀來治療炎性疾病（例如，本文描述的炎性疾病）。在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物可以作為在組成物中的單一試劑或在組成物中與其他試劑結合以治療炎性疾病（例如，本文描述的炎性疾病）。

*肌肉骨骼疾病*

【0299】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療肌肉骨骼疾病。如在此使用的術語“肌肉骨骼疾病”是指受試者的肌肉骨骼系統（例如，肌肉、韌帶、腱、軟骨或骨骼）的功能受損的疾病或病症。可以用具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物治療的示例性肌肉骨骼疾病包括肌肉萎縮（例如，杜興氏肌肉失養症、貝克肌營養不良、遠端肌營養不良、先天性肌營養不良、埃-德二氏肌營養不良（Emery-Dreifuss muscular dystrophy）、面肩胛肱型肌營養不良、或強直性肌營養不良）、多發性硬化症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、原發性側索硬化、進行性肌萎縮症、進行性延髓性麻痺、假延髓性麻痺、脊髓性肌萎縮、進行性脊髓延髓肌萎縮症（progressive spinobulbar muscular atrophy）、脊髓性痙攣（spinal cord spasticity）、脊髓性肌肉萎縮症、重症肌無力、神經痛、纖維肌痛（fibromyalgia）、馬查多-約瑟夫病（Machado-Joseph disease）、痙攣肌束震顫綜合症、弗裡德希氏共濟失調（Freidrich’s ataxia）、肌肉消耗障礙（例如，肌肉萎縮、少肌症、惡病體質）、包涵體肌病、運動神經元

病或癱瘓。

【0300】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於藉由減少或消除疾病的症狀來治療肌肉骨骼疾病（例如，本文描述的肌肉骨骼疾病）。在一些實施方式中，該治療的方法包括治療與肌肉骨骼疾病相關的肌肉痛或肌肉僵硬。在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物可以作為在組成物中的單一試劑或在組成物中與其他試劑結合以治療肌肉骨骼疾病（例如，本文描述的肌肉骨骼疾病）。

*代謝疾病*

【0301】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於治療代謝疾病。如在此使用的術語“代謝疾病”是指影響受試者的代謝過程的疾病或病症。可以用具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物治療的示例性代謝疾病包括非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、非酒精性脂肪肝疾病（NAFLD）、肝纖維化、肥胖症、心臟病、動脈粥樣硬化、關節炎、胱胺酸病、糖尿病（例如，I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠期糖尿病）、苯酮尿症、增殖性視網膜病變或卡恩斯-塞爾（Kearns-Sayre）病。

【0302】在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物用於藉由減少或消除疾病的症狀來治療代謝疾病（例如，本文描述代謝疾病）。在一些實施方式中，治療方法包括減少或消除包括升高的血壓、升高的血糖

水平、體重增加、疲勞、視力模糊、腹痛、腸胃氣脹、便秘、腹瀉、黃疸等在內的症狀。在一些實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物可以作為在組成物中的單一試劑或在組成物中與其他試劑結合以治療代謝疾病（例如，本文描述的肌肉骨骼疾病）。

*增加蛋白質產生的方法*

【0303】 在另一個方面中，該具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物可以在需要增加蛋白質產量輸出的應用中是有用的，如用於蛋白質生產的體外無細胞系統中。

【0304】 在一些實施方式中，本發明的特徵在於增加細胞或體外表現系統的蛋白質表現的方法，該方法包括向該細胞或表現系統給予有效量化合物，其中該化合物係具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物。在一些實施方式中，該方法係藉由細胞增加蛋白質表現的方法，並且該方法包括向該細胞給予有效量的本文描述的化合物（例如具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物）。在其他實施方式中，該方法係藉由體外蛋白質表現系統增加蛋白質表現的方法，並且該方法包括向該體外（例如無細胞）蛋白質表現系統給予有效量的本文描述的化合物（例如具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物）。

【0305】 在一些實施方式中，本發明的特徵在於增加在疾病、障礙或病症（例如，腦白質病變、腦白質病、髓鞘形成減少病或脫髓鞘病、肌

肉萎縮疾病或少肌症）中的蛋白質表現的方法，該疾病、障礙或病症特徵在於異常或降低水平的蛋白質生產。

【0306】 在一些實施方式中，本文所列的化合物提供為藥物組成物，該等藥物組成物包括具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物、以及藥學上可接受的賦形劑。在該方法的實施方式中，將具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物與第二試劑（例如治療劑）共同給予。在該方法的另一個實施方式中，將具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物與第二試劑（例如治療劑）以治療有效量共同給予。在實施方式中，該第二試劑係用於改善記憶的試劑。

**組合療法**

【0307】 在一個方面中，本發明的特徵在於藥物組成物，該藥物組成物包含具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物以及第二試劑（例如第二治療劑）。在一些實施方式中，該藥物組成物包括處於治療有效量的第二試劑（例如第二治療劑）。在一些實施方式中，第二試劑係用於治療癌症，神經退行性疾病，腦白質病變，炎性疾病，肌肉骨骼疾病，代謝疾病，或者與eIF2B、eIF2α或eIF2途徑或ISR途徑的組分功能受損有關的疾病或障礙的試劑。

【0308】 描述在此的化合物可以相互組合使用；與其他已知在治療癌症，神經退行性疾病，炎性疾病，肌肉骨骼疾病，代謝疾病或者與eIF2B，eIF2α或eIF2途徑或ISR途徑的組分功能受損有關的疾病或障礙中

有用的活性試劑組合使用；或者與可能不是單獨有效的，但可能有助於活性劑的療效的輔助性試劑組合使用。

【0309】在一些實施方式中，共同給予包括在第二活性劑的0.5小時、1小時、2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、16小時、20小時或24小時內給予一種活性劑。共同給藥包括同時、大約同時（例如，彼此在約1分鐘、5分鐘、10分鐘、15分鐘、20分鐘或30分鐘內）、或以任何順序依次給予兩種活性劑。在一些實施方式中，可以藉由共同配製來實現共同給藥，即製備包括兩種活性劑的單一藥物組成物。在其他實施方式中，可以分別配製活性劑。在另一個實施方式中，該活性劑和/或輔助性試劑可以是彼此連接的或共軛的。在一些實施方式中，描述在此的化合物可以與用於癌症，神經退行性疾病，腦白質病變，炎性疾病，肌肉骨骼疾病，代謝疾病或者與eIF2B、eIF2α或eIF2途徑或ISR途徑的組分功能受損有關的疾病或障礙的療法聯合。

【0310】在實施方式中，該第二試劑係抗癌劑。在實施方式中，該第二試劑係化學治療劑。在實施方式中，該第二試劑係用於改善記憶的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療神經退行性疾病的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療腦白質病變的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療消失的白質疾病的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療具有CNS髓鞘形成減少的兒童共濟失調的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療智力障礙綜合症的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療胰腺癌的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療乳腺癌的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療多發性骨髓瘤的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療骨髓瘤的試劑。在實施方式

中，該第二試劑係用於治療分泌細胞的癌症的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於減少eIF2α磷酸化的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於抑制由eIF2α磷酸化活化的途徑的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於抑制由eIF2α活化的途徑的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於抑制整合應激反應的試劑。在實施方式中，該第二試劑係抗炎劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療術後認知功能障礙的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療創傷性腦損傷的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療肌肉骨骼疾病的試劑。在實施方式中，該第二試劑係用於治療代謝疾病的試劑。在實施方式中，該第二試劑係抗糖尿病的試劑。

*抗癌劑*

【0311】“抗癌劑”根據其簡單的普通的含義使用，並且是指具有抗腫瘤特性或抑制細胞生長或增殖的能力的組成物（例如化合物、藥物、拮抗劑、抑制劑、調節劑）。在一些實施方式中，抗癌劑係化學治療劑。在一些實施方式中，抗癌劑係本文鑒定的在治療癌症的方法中具有效用的試劑。在一些實施方式中，抗癌劑係由FDA或美國以外的國家的類似管理機構批准用於治療癌症的試劑。抗癌劑的實例包括但不限於MEK（例如MEK1、MEK2或MEK1和MEK2）抑制劑（例如XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼（selumetinib）/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼（trametinib）、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766）、烷基化試劑（例如，環磷醯胺、依弗醯胺（ifosfamide）、苯丁酸氮芥（chlorambucil）、白消安（busulfan）、美法侖（melphalan）、氮芥（mechlorethamine）、烏拉莫司汀

（uramustine）、噻替派（thiotepa）、亞硝基脲、氮芥（nitrogen mustards）（例如，氮芥、環磷醯胺、瘤可寧（chlorambucil）、美法侖）、乙烯亞胺和甲基三聚氰胺（例如，六甲基三聚氰胺、噻替派）、烷基磺酸鹽（例如，白消安）、亞硝基脲（例如，卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、鏈脲菌素）、三氮烯（氨烯咪胺）、抗代謝物（例如，5-硫唑嘌呤、甲醯四氫葉酸（leucovorin）、希羅達（capecitabine）、氟達拉濱（fludarabine）、吉西他濱（gemcitabine）、培美曲塞（pemetrexed）、雷替曲塞（raltitrexed）、葉酸類似物（例如，胺甲喋呤）或嘧啶類似物（例如，氟尿嘧啶（fluorouracil）、氟尿苷（floxouridine）、阿糖孢苷（Cytarabine）、嘌呤類似物（例如，巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁（pentostatin）等等）、植物鹼（例如，長春新鹼、長春花鹼、長春瑞濱（vinorelbine）、長春地辛（vindesine）、鬼臼毒素（podophyllotoxin）、紫杉醇、多西他賽等等）、拓撲異構酶抑制劑（例如，伊立替康（irinotecan）、拓撲替康（topotecan）、安吖啶（amsacrine）、依託泊苷（etoposide）（VP 16）、磷酸依託泊苷、替尼泊苷（teniposide）等等）、抗腫瘤抗生素（例如，阿黴素（doxorubicin）、阿德力黴素（adriamycin）、道諾黴素（daunorubicin）、表柔比星（epirubicin）、放線菌素（actinomycin）、爭光黴素（bleomycin）、絲裂黴素（mitomycin）、米托蒽醌（mitoxantrone）、普卡黴素（plicamycin）等等）、含鉑類化合物（例如順鉑、奧沙利鉑（oxaloplatin）、卡鉑）、蒽醌（例如，米托蒽醌（mitoxantrone））、取代脲（例如，羥基脲）、甲基肼衍生物（例如，甲基苄肼）、腎上腺皮質抑制劑（例如，米托坦（mitotane）、氨魯

米特（aminoglutethimide））、表鬼臼毒素（例如，依託泊苷（etoposide））、抗生素（例如，道諾黴素（daunorubicin）、阿黴素（doxorubicin）、爭光黴素）（bleomycin）、酶（例如，左旋天冬醯胺酶）、絲裂原活化蛋白激酶信號抑制劑（例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素（wortmannin）或LY294002、Syk抑制劑、mTOR抑制劑、抗體（例如，美羅華）、棉子酚gossyphol）、genasense、多元酚E、Chlorofusin、全反式視黃酸（ATRA）、苔蘚抑素（bryostatin）、腫瘤壞死因子相關凋亡誘導配位基（TRAIL）、5-氮雜-2'-去氧胞苷、全反式視黃酸、阿黴素、長春新鹼、依託泊苷、吉西他濱或胞苷或健澤、伊馬替尼（imatinib）（Gleevec.RTM.）、格爾德黴素（geldanamycin）、17-N-烷基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素（17-AAG）、夫拉平度（flavopiridol）、LY294002、硼替佐米、曲妥單抗、BAY 1 1-7082、PKC412、PD184352、20-epi-1、25二羥維生素D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍（abiraterone）；阿柔比星（aclarubicin）；醯基夫文（acylfulvene）；腺環戊醇（adecypenol）；阿多來新（adozelesin）；阿地白介素（aldesleukin）；ALL-TK拮抗劑；六甲蜜胺；氨莫司汀；阿米多克斯（amidox）；氨磷汀；胺基乙醯丙酸；氨柔比星（amrubicin）；安吖啶（amsacrine）；阿那格雷（anagrelide）；阿那曲唑（anastrozole）；穿心蓮內酯（andrographolide）；血管生成抑制劑（angiogenesis inhibitors）；拮抗劑D（antagonist D）；拮抗劑G（antagonist G）；安雷利克斯（antarelix）；抗背部化形態發生蛋白-1；抗雄激素藥，前列腺癌；抗雌激素藥；抗瘤酮；反義寡核苷酸；阿非

迪黴素甘胺酸；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調節劑；脫嘌呤核酸；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；asulacrine；阿他美坦（atamestane）；阿莫司汀（atrimustine）；axinastatin 1；axinastatin 2；axinastatin 3；阿紮司瓊（azasetron）；阿紮毒素（azatoxin）；重氮酪胺酸（azatyrosine）；漿果赤黴素III衍生物；balanol；巴馬司他（batimastat）；BCR/ABL拮抗劑；苯并二氫卟酚（benzochlorins）；苯甲醯星狀孢菌素（benzoylstaurosporine）；β-內醯胺衍生物；β-alethine；亞阿克拉黴素B；樺木酸；bFGF抑制劑；比卡魯胺（bicalutamide）；比生群（bisantrene）；雙吖丙啶基精胺（bisaziridinylspermine）；雙奈法德（bisnafide）；Bistratene A；比折來新（bizelesin）；；breflate；溴匹立明（bropirimine）；布度鈦（budotitane）；丁胱亞磺醯亞胺；卡泊三醇（calcipotriol）；卡弗他丁C（calphostin C）；喜樹鹼衍生物；金絲雀痘IL-2；卡培他濱（capecitabine）；甲醯胺-胺基-三唑；羧基醯胺基三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨衍生的抑制劑；卡折來新（carzelesin）；酪蛋白激酶抑制劑（ICOS）；粟樹精胺；天蠶素B（cecropin B）；西曲瑞克（cetrorelix）；二氫卟酚（chlorins）；氯喹喔啉磺醯胺；西卡前列素（cicaprost）；順卟啉（cis-porphyrin）；克拉屈濱（cladribine）氯米芬類似物；克黴唑（clotrimazole）；柯林斯黴菌素A（collismycin A）；柯林斯黴菌素B（collismycin B）；康普瑞汀A4（combretastatin A4）；考布他汀（combretastatin）類似物；conagenin；crambescidin 816；克立那托（crisnatol）；念珠藻環肽8（cryptophycin 8）；念珠藻環肽A衍生物（cryptophycin A derivatives）；庫拉素A（curacin A）；

環戊蒽醌（cyclopentanthraquinones）；cycloplatam；cypemycin；阿糖胞苷十八烷基磷酸酯；溶細胞因子（cytolytic factor）；磷酸己烷雌酚（cytostatin）；達昔單抗（dacliximab）；地西他濱（decitabine）；脫氫膜海鞘素B（dehydrodidemnin B）；地洛瑞林（deslorelin）；地塞米松（dexamethasone）；右異環磷醯胺（dexifosfamide）；右雷佐生（dexrazoxane）；右維拉帕米（dexverapamil）；地吖醌（diaziquone）；膜海鞘素B（didemnin B）；didox；二乙基去甲精胺（diethylnorspermine）；二氫-5-氮雜胞苷（dihydro-5-azacytidine）；9-二氧雜黴菌素（9-dioxamycin）；聯苯螺莫司汀（diphenyl spiromustine）；二十二醇（docosanol）；朵拉司瓊（dolasetron）；去氧氟尿苷（doxifluridine）；屈洛昔芬（droloxifene）；屈大麻酚（dronabinol）；多卡米新SA（duocarmycin SA）；依布硒（ebselen）；依考莫司汀（ecomustine）；依地福新（edelfosine）；依決洛單抗（edrecolomab）；依洛尼塞（eflornithine）；欖香烯（elemene）；乙嘧替氟（emitefur）；表柔比星（epirubicin）；依立雄胺（epristeride）；雌莫司汀（estramustine）類似物；雌激素激動劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑（etanidazole）；磷酸依託泊苷（etoposide phosphate）；依西美坦（exemestane）；法屈唑（fadrozole）；法紮拉濱（fazarabine）；芬維A胺（fenretinide）；非格司亭（filgrastim）；非那雄胺（finasteride）；黃酮吡多（flavopiridol）；氟卓斯汀（flezelastine）；fluasterone（fluasterone）；氟達拉濱（fludarabine）；氟鹽酸柔紅黴素（fluorodaunorunicin hydrochloride）；福酚美克（forfenimex）；福美斯坦（formestane）；

福司曲星（fostriecin）；福莫司汀（fotemustine）；釓替沙林（gadolinium texaphyrin）；硝酸鎵（gallium nitrate）；加洛他濱（galocitabine）；加尼瑞克（ganirelix）；明膠酶抑制劑（gelatinase inhibitors）；吉西他濱（gemcitabine）；谷胱甘肽抑制劑；hepsulfam；調蛋白（heregulin）；六甲撐二乙醯胺（hexamethylene bisacetamide）；金絲桃素（Hypericin）（hypericin）；伊班膦酸（ibandronic acid）；伊達比星（idarubicin）；艾多昔芬（idoxifene）；伊決孟酮（idramantone）；伊莫福新（ilmofosine）；伊洛馬司他（ilomastat）；咪唑并吖啶酮（imidazoacridones）；咪喹莫特（imiquimod）；免疫促進劑肽；胰島素樣生長因子-1受體抑制劑（insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor）；干擾素激動劑（interferon agonists）；干擾素類（interferons）；白血球介素（interleukins）；碘苄胍（iobenguane）；碘阿黴素（iododoxorubicin）；依波米醇（ipomeanol），4-；伊羅普拉（iroplact）；伊索拉定（irsogladine）；isobengazole；異高軟海綿B（isohomohalicondrin B）；伊他司瓊（itasetron）；jasplakinolide；海蛞蝓提取物（kahalalide F）；三乙酸層狀素N（lamellarin-N triacetate）；蘭瑞肽（lanreotide）；leinamycin；來格司亭（lenograstim）；硫酸香菇多糖（lentinan sulfate）；leptolstatin；來曲唑（letrozole）；白血病抑制因子；白血球α干擾素；亮丙瑞林+雌性激素+黃體酮（leuprolide+estrogen+progesterone）；亮丙瑞林（leuprorelin）；左旋咪唑（levamisole）；利羅唑（liarozole）；線性多胺類似物；親脂性二糖肽；親脂性鉑化合物；lissoclinamide 7；洛

鉑；蚯蚓磷脂（lombricine）；洛美曲索（lometrexol）；氯尼達明（lonidamine）；洛索蒽醌（losoxantrone）；洛伐他汀（lovastatin）；洛索立賓（loxoribine）；勒托替康（lurtotecan）；替沙林鐠（lutetium texaphyrin）；利索茶鹼（lysofylline）；裂解肽（lytic peptides）；美坦新（maitansine）；制甘糖酶素A（mannostatin A）；馬立馬司他（marimastat）；馬索羅酚（masoprocol）；乳腺絲抑蛋白（maspin）；基質溶解因子抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾（menogaril）；美巴龍（merbarone）；美替瑞林（meterelin）；甲硫胺酸酶（methioninase）；甲氧氯普胺（metoclopramide）；MIF抑制劑；米非司酮；米替福新；米立司亭；錯配的雙鏈RNA；米托胍腙（mitoguazone）；二溴衛矛醇（mitolactol）；絲裂黴素類似物；米托萘胺（mitonafide）；促分裂原毒素成纖維細胞生長因子-皂草毒；米托蒽醌（mitoxantrone）；莫法羅汀（mofarotene）；莫拉司亭（molgramostim）；單株抗體，人絨毛膜促性腺激素；單磷醯脂質A+分枝桿菌細胞壁sk；莫哌達醇（mopidamol）；多重抗藥性基因的抑制劑；基於多種腫瘤抑制基因蛋白1的療法；芥子抗癌劑；mycaperoxide B；分支桿菌的細胞壁提取物；myriaporone；N-乙醯基地那林（N-acetyldinaline）；N-取代的苯醯胺（N-substituted benzamides）；那法瑞林（nafarelin）；那瑞替噴（nagrestip）；納洛酮+噴他佐辛（naloxone+pentazocine）；napavin（napavin）；naphterpin；那托司亭（nartograstim）；奈達鉑（nedaplatin）；奈莫柔比星（nemorubicin）；奈立膦酸（neridronic acid）；中性肽鏈內切酶（neutral endopeptidase）；尼魯米特（nilutamide）；nisamycin；一氧

化氮調節劑（nitric oxide modulators）；氮氧化物抗氧化劑（nitroxide antioxidant）；nitrullyn；06-苄基鳥嘌呤（06-benzylguanine）；奧曲肽（octreotide）；okicenone；寡核苷酸（oligonucleotides）；奧那司酮（onapristone）；昂丹司瓊（ondansetron）；昂丹司瓊（ondansetron）；oracin；口服細胞因子誘導劑；奧馬鉑（ormaplatin）；奧沙特隆（osaterone）；奧沙利鉑；oxaunomycin；palauamine；palmitoylrhizoxin；帕米膦酸；人參炔三醇；帕米膦酸（pamidronic acid）；人參炔三醇（panaxytriol）；帕諾米芬（panomifene）；副球菌素（parabactin）；帕折普汀（pazelliptine）；培門冬酶（pegaspargase）；培得星（peldesine）；木聚硫鈉（pentosan polysulfate sodium）；噴司他丁（pentostatin）；pentrozole；全氟溴烷（perflubron）；培磷醯胺（perfosfamide）；紫蘇醇（perillyl alcohol）；苯連氮黴素（phenazinomycin）；苯乙酸酯（phenylacetate）；磷酸酯酶抑制劑（phosphatase inhibitors）；沙培林（picibanil）；鹽酸毛果芸香鹼（pilocarpine hydrochloride）；吡柔比星（pirarubicin）；吡曲克辛（piritrexim）；placetin A；placetin B；纖溶酶原啟動物抑制劑；鉑複合物；鉑化合物；鉑-三胺複合物；卟吩姆鈉（porfimer sodium）；甲基絲裂黴素（porfiromycin）；強體松；丙基雙-吖啶酮；前列腺素J2；蛋白酶抑制劑；基於蛋白A的免疫調節劑；蛋白激酶C抑制劑；蛋白激酶C抑制劑，微藻；蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅素；吡唑啉吖啶；吲哚氧基化（pyridoxylated）血紅蛋白聚氧化乙烯共軛物；raf拮抗劑；雷替曲塞；雷莫司瓊；ras法呢基蛋白轉移酶抑制劑；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；

去甲基瑞替普汀（retelliptine demethylated）；銖Re 186依替膦酸鹽；根黴素（rhizoxin）；核糖核酸酶（ribozymes）；RII維甲醯胺（retinamide）；羅穀亞胺（rogletimide）；羅希吐鹼（rohitukine）；羅莫肽（romurtide）；羅喹美克（roquinimex）；rubiginone Bl；ruboxyl；沙芬戈（safingol）；saintopi；rubiginone Bl；ruboxyl；沙芬戈（safingol）；saintopin；SarCNU；肌肉葉綠醇A；沙格司亭；Sdi 1模擬物；司莫司汀；衰老衍生的抑制劑1；正義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調節劑；單鏈抗原結合蛋白；西佐呋喃（sizofuran）；索布佐生（sobuzoxane）；硼卡鈉（sodium borocaptate）；苯乙酸鈉；solverol；生長介素結合蛋白；索納明；膦門冬酸；穗黴素D；螺莫司汀（spiromustine）；斯耐潘定（splenopentin）；海綿素1；角鯊胺；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯蒂匹醯胺；間充質溶解素抑制劑；sulfinosine；強效的血管活性腸肽拮抗劑；suradista；蘇拉明（suramin）；苦馬豆素（swainsonine）；合成的糖胺聚糖；他莫司汀；他莫昔芬甲碘化物；牛磺莫司汀（tauromustine）；他紮羅汀（tazarotene）；替可加蘭鈉（tecogalan sodium）；替加氟（tegafur）；tellurapyrylium；端粒酶抑制劑；替莫泊芬；替莫唑胺；替尼泊苷；四氯十氧化物；tetrazomine；thaliblastine；噻可拉林（thiocoraline）；血小板生成素；促血小板生成素模擬物；胸腺法新（thymalfasin）；胸腺生成素受體激動劑；胸腺曲南；促甲狀腺激素；錫乙基初卟啉紫紅素；替拉紮明（tirapazamine）；二茂基二氯化鈦；topsentin；托瑞米芬；全能幹細胞因子；翻譯抑制劑；維甲酸（tretinoin）；三乙醯尿苷；曲西立濱（triciribine）；三甲曲沙

（trimetrexate）；曲普瑞林（triptorelin）；托烷司瓊（tropisetron）；妥羅雄脲（turosteride）；酪胺酸激酶抑制劑；酪胺酸磷酸化抑制劑；UBC抑制劑；烏苯美司（ubenimex）；泌尿生殖竇衍生的生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽；variolin B；載體系統，紅血球基因療法；維拉雷瑣；藜蘆胺；verdins；維替泊芬；（vinorelbine）；vinxaltine；vitaxin；伏氯唑（vorozole）；紮諾特隆（zanoterone）；折尼鉑（zeniplatin）；亞芐維C（zilascorb）；淨司他丁斯酯（zinostatin stimalamer）；阿德力黴素（Adriamycin）；更生黴素（Dactinomycin）；博來黴素（Bleomycin）、長春花鹼、順鉑、阿西維辛（acivicin）；阿柔比星；鹽酸阿考達唑（acodazole hydrochloride）；阿克羅寧（acronine）；阿多來新（adozelesin）；阿地白介素（aldesleukin）；六甲蜜胺（altretamine）；安波黴素（ambomycin）；醋酸阿美蒽醌（ametantrone acetate）；胺基苯乙哌酮（aminoglutethimide）；安吖啶（amsacrine）；阿那曲唑（anastrozole）；安麯黴素（anthramycin）；天冬醯胺酶（asparaginase）；曲林菌素（asperlin）；阿紮胞苷（azacitidine）；阿紮替派（azetepa）；阿佐黴素（azotomycin）；巴馬司他（batimastat）；苯佐替派（benzodepa）；比卡魯胺；鹽酸雙蒽生（bisantrene hydrochloride）；二甲磺酸雙奈法德（bisnafide dimesylate）；比折來新；硫酸博來黴素（bleomycin sulfate）；布喹那鈉（brequinar sodium）；溴匹立明（bropirimine）；白消安；放線菌素c；卡普睾酮（calusterone）；卡醋胺（caracemide）；卡貝替姆（carbetimer）；卡鉑；卡莫司汀（carmustine）；鹽酸卡柔比星

（carubicin hydrochloride）；卡折來新；西地芬戈（cedefingol）；苯丁酸氮芥（chlorambucil）；西羅黴素（cirolemycin）；克拉屈濱（cladribine）；甲橫酸克立那托（crisnatolmesylate）；環磷醯胺；阿糖胞苷；達卡巴啡（dacarbazine）；鹽酸柔紅黴素（daunorubicin hydrochloride）；地西他濱（decitabine）；右奧馬鉑（dexormaplatin）；地紮胍寧（dezaguanine）；甲磺酸地紮胍寧（dezaguaninemesylate）；地吖醌（diaziquone）；多柔比星（doxorubicin）；鹽酸阿黴素；屈洛昔芬（droloxifene）；梓樣酸屈洛昔芬梓（droloxifene citrate）；丙酸屈他雄酮（dromostanolone propionate）；達佐黴素（duazomycin）；依達曲沙（edatrexate）；鹽酸依氟鳥胺酸（eflornithine hydrochloride）；依沙蘆星（elsamitrucin）；恩洛鉑（enloplatin）；恩普氨酯（enpromate）；依匹哌啶（epipropidine）；鹽酸表柔比星；厄布洛唑（erbulozole）；鹽酸伊索比星（esorubicin hydrochloride）；雌莫司汀；雌莫司汀憐酸酯鈉（estramustine phosphate sodium）；依他硝唑（etanidazole）；依託泊苷（etoposide）；磷酸依託泊苷氯苯乙嘧胺（etoprine）；鹽酸法倔唑（fadrozole hydrochloride）；法紮拉濱（fazarabine）；芬維A胺（fenretinide）；氟尿苷（floxuridine）；磷酸氟達拉濱（fludarabine phosphate）；氟尿嘧啶（fluorouracil）；氟西他濱（fluorocitabine）；磷喹酮（fosquidone）；福司曲星鈉（fostriecin sodium）；吉西他濱（gemcitabine）；鹽酸吉西他濱（gemcitabine hydrochloride）；羥基脲（hydroxyurea）；鹽酸伊達比星（idarubicin hydrochloride）；異環磷醯胺（ifosfamide）；依莫福辛（iimofosine）；白血球介素II（包括重組

的白血球介素II、或rlL.sub.2），干擾素α-2a；干擾素α-2b；干擾素α-nl；干擾素α-n3；干擾素β-la；干擾素γ-lb；異丙鉑（iprop latin）；鹽酸伊立替康（irinotecan hydrochloride）；醋酸蘭瑞肽（lanreotide acetate）；來曲唑（letrozole）；亮丙瑞林乙酸鹽（leuprolide acetate）；鹽酸利阿唑（liarozole hydrochloride）；洛美曲索鈉（lometrexol sodium）；洛莫司汀（lomustine）；鹽酸洛索蒽醌（losoxantrone hydrochloride）；馬索羅酚（masoprocol）；美坦辛（maytansine）；鹽酸氮芥（mechlorethamine hydrochloride）；醋酸甲地孕酮（megestrol acetate）；乙酸甲烯雌醇（melengestrol acetate）；美法侖（melphalan）；美諾立爾（menogaril）；巰基嘌呤（mercaptopurine）；胺甲喋呤（methotrexate）；胺甲喋呤鈉（methotrexate sodium）；氯苯氨啶（metoprine）；美妥替哌（meturedepa）；米丁度胺（mitindomide）；米托剋星（mitocarcin）；絲裂紅素（mitocromin）；米托潔林（mitogillin）；米托馬星（mitomalcin）；絲裂黴素（mitomycin）；米托司培（mitosper）；米托坦（mitotane）；鹽酸米托蒽醌（mitoxantrone hydrochloride）；黴酚酸（mycophenolic acid）；諾考達唑（nocodazoie）；諾拉黴素（nogalamycin）；奧馬鉑（ormaplatin）；奧昔舒侖（oxisuran）；培門冬酶（pegaspargase）；培利黴素（peliomycin）；戊氮芥（pentamustine）；硫酸培洛黴素（peplomycin sulfate）；培磷醯胺（perfosfamide）；哌泊溴烷（pipobroman）；哌泊舒凡（piposulfan）；鹽酸吡羅蒽醌（piroxantrone hydrochloride）；普卡黴素（plicamycin）；普洛美坦（plomestane）；卟吩姆鈉（porfimer

sodium）；甲基絲裂黴素（porfiromycin）；潑尼莫司汀（prednimustine）；鹽酸丙卡巴肼（procarbazine hydrochloride）；嘌呤黴素（puromycin）；鹽酸嘌呤黴素（puromycin hydrochloride）；吡唑呋林（pyrazofurin）；利波腺苷（riboprine）；羅穀亞胺（rogletimide）；沙芬戈（safingol）；鹽酸沙芬戈（safingol hydrochloride）；司莫司汀（semustine）；辛曲秦（simtrazene）；司泊索非鈉（sparfosate sodium）；司帕黴素（sparsomycin）；鹽酸鍺螺胺（spirogermanium hydrochloride）；螺莫司汀（spiromustine）；螺鉑（spiroplatin）；鏈黑黴素（streptonigrin）；鏈脲菌素（streptozocin）；磺氯苯脲（sulofenur）；太利蘇黴素（talisomycin）；替可加蘭鈉（tecogalan sodium）；替加氟（tegafur）；鹽酸替洛蒽醌（teloxantrone hydrochloride）；替莫泊芬（temoporfin）；替尼泊苷（teniposide）；替羅昔隆（teroxirone）；睾內酯（testolactone）；硫咪嘌呤（thiamiprine）；硫鳥嘌呤（thioguanine）；噻替派（thiotepa）；噻唑呋林（tiazofurin）；替拉紮明（tirapazamine）；枸櫞酸托瑞米芬（toremifene citrate）；醋酸曲托龍（trestolone acetate）；磷酸曲西立濱（triciribine phosphate）；三甲曲沙（trimetrexate）；葡萄糖醛酸三甲曲沙（trimetrexate glucuronate）；曲普瑞林（triptorelin）；鹽酸妥布氯唑（tubulozole hydrochloride）；烏拉莫司汀（uracil mustard）；烏瑞替派（uredepa）；伐普肽（vapreotide）；維替泊芬（verteporfin）；硫酸長春鹼（vinblastine sulfate）；硫酸長春新鹼（vincristine sulfate）；長春地辛（vindesine）；硫酸長春地辛（vindesine sulfate）；硫酸長春匹定

（vinepidine sulfate）；硫酸長春甘酯（vinglycinate sulfate）；硫酸長春羅辛（vinleurosine sulfate）；酒石酸長春瑞濱（vinorelbine tartrate）；硫酸長春羅定（vinrosidine sulfate）；硫酸長春利定（vinzolidine sulfate）；伏氯唑（vorozole）；折尼鉑（zeniplatin）；淨司他丁（zinostatin）；鹽酸佐柔比星（zorubicin hydrochloride），在G2-M時期捕獲細胞和/或調節微管的形成或穩定性的藥劑（例如，Taxol.TM（即，紫杉醇）,他克唑泰爾.TM、含有以下各項的化合物：紫衫烷骨架、厄布洛唑（即，R-55104）、朵拉司他汀10（即，DLS-10和NSC-376128）、羥乙磺米伏布林（即，如CI-980）、長春新鹼、NSC-639829、圓皮海綿內酯（即，如NVP-XX-A-296）、ABT-751（雅培公司（Abbott），即，E-7010）、阿托海汀（例如，阿托海汀A和阿托海汀C）、海綿素（例如，海綿素1、海綿素2、海綿素3、海綿素4、海綿素5、海綿素6、海綿素7、海綿素8和海綿素9），鹽酸西馬多丁（即，LU-103793和SC-D-669356），埃博黴素（例如，埃博黴素A、埃博黴素B、埃博黴素C（即，去氧埃博黴素A或dEpoA）、埃博黴素D（即，KOS-862、dEpoB和去氧埃博黴素B）、埃博黴素E、埃博黴素F、埃博黴素B N-氧化物、埃博黴素A N-氧化物、16-氮雜-埃博黴素B、21 -胺基埃博黴素B（即，BMS-310705）、21-羥基埃博黴素D（即，去氧埃博黴素F和dEpoF）、26-氟埃博黴素、澳瑞他汀PE（即，NSC-654663）、索利多汀（即，TZT-1027）、LS-4559-P（法瑪西亞公司（Pharmacia），即，LS-4577）、LS-4578（法瑪西亞公司，即，LS-477-P）、LS-4477（法瑪西亞公司）、LS-4559（法瑪西亞公司）、RPR-1 12378（安內特公司（Aventis））、硫酸長春新鹼、DZ-3358（Daiichi）、FR-182877

（Fujisawa，即，WS-9885B）、GS-164（Takeda）、GS-198（Takeda）、KAR-2（匈牙利科學院（Hungarian Academy of Sciences））、BSF-223651（BASF，即，ILX-651和LU-223651）、SAH-49960（禮來公司（Lilly）/諾華公司（Novartis））、SDZ-268970（禮來公司（Lilly）/諾華公司（Novartis））、AM-97（阿邁德公司（Armad）/協和發酵公司（Kyowa Hakko））、AM-132（阿邁德公司（Armad））、AM-138（阿邁德公司（Armad）/協和發酵公司（Kyowa Hakko））、IDN-5005（英第愛納公司（Indena））、念珠藻素52（即，LY-355703）、AC-7739（味之素公司（Ajinomoto），即，AVE-8063A和CS-39.HC1）、AC-7700（味之素公司（Ajinomoto），即，AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl、和RPR-258062A）、Vitilevuamide、微管蛋白抑制劑A、迦納單索、矢車菊黃素（即，NSC-106969）、T-138067（Tularik，即，T-67、TL-138067、和TI-138067）、COBRA-1（派克休斯研究所（Parker Hughes Institute），即，DDE-261和WHI-261）、H10（堪薩斯州立大學）、H16（堪薩斯州立大學）、Oncocidin A 1（即，BTO-956和DIME）、DDE-313（派克休斯研究所）、Fijianolide B、Laulimalide、SPA-2（派克休斯研究所）、SPA-1（派克休斯研究所，即SPIKET-P）、3-IAABU（細胞骨架公司/西奈山醫學院，即MF-569）、那可丁（也稱為NSC-5366）、Nascapine、D-24851（愛斯達製藥公司（Asta Medica））、A-105972（雅培公司）、哈米特林、3-BAABU（細胞骨架公司/西奈山醫學院，即，MF-191）、TMPN（亞利桑那州立大學）、二茂基乙醯丙酮化釩、T-138026（Tularik）、Monsatrol、Inanocine（即，NSC-698666）、3-

IAABE（細胞骨架公司/西奈山醫學院）、A-204197（雅培公司）、T-607（Tularik，即，T-900607）、RPR-115781（Aventis）、艾榴塞洛素（例如脫甲基艾榴塞洛素、脫乙醯基艾榴塞洛素、異艾榴塞洛素A和Z-艾榴塞洛素）、卡利貝苷、卡利貝林、軟海綿素B、D-64131（愛斯達製藥公司）、D-68144（愛斯達製藥公司）、Diazonamide A、A-293620（雅培公司）、NPI-2350（海神公司（Nereus））、箭根酮內酯A、TUB-245（安內特公司）、A-259754（雅培公司）、Diozostatin、(-)-苯丙胺酸（即，NSCL-96F037）、D-68838（愛斯達製藥公司）、D-68836（愛斯達製藥公司）、肌基質蛋白B、D-43411（Zentaris，即，D-81862）、A-289099（雅培公司）、A-318315（雅培公司）、HTI-286（即，SPA-110、三氟乙酸鹽）（惠氏公司（Wyeth））、D-82317（Zentaris）、D-82318（Zentaris）、SC-12983（NCI）、力司弗拉司達汀（Resverastatin）磷酸鈉、BPR-OY-007（國家衛生研究院）、以及SSR-250411（賽諾菲公司（Sanofi））、類固醇（例如，地塞米松）、非那雄胺、芳香酶抑制劑、促性腺激素釋放激素激動劑（GnRH），例如戈舍瑞林或亮丙瑞林、腎上腺皮質類固醇（例如強體松）、孕激素（例如，己酸羥孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羥孕酮）、雌性激素（例如，二乙基己烯雌酚、乙炔雌二醇）、抗雌性激素（例如，它莫西芬）、雄激素類（例如，丙酸睾酮、氟甲睾酮）、抗雄激素（例如，氟他胺）、免疫刺激劑（例如，卡介苗（BCG）、左旋咪唑、白血球介素-2、α-干擾素等）、單株抗體（例如，抗-CD20、抗-HER2、抗-CD52、抗-HLA-DR以及抗-VEGF單株抗體）、抗毒素（例如，抗-CD33單株抗體-卡裡奇黴素共軛物、抗-CD22單株抗體-假單胞菌外毒素共軛物等）、放射免疫療法（例

如，抗-CD20單株抗體共軛至$^{U1}$ln、$^{90}$Y或$^{131}$I等）雷公藤甲素（triptolide）、高三尖杉酯鹼（homoharringtonine）、更生黴素（dactinomycin）、阿黴素（doxorubicin）、表柔比星（epirubicin）、拓撲替康（topotecan）、伊曲康唑（itraconazole）、長春地辛（vindesine）、西立伐他汀（cerivastatin）、長春新鹼（vincristine）、去氧腺苷（deoxyadenosine）、舍曲林（sertraline）、匹伐他汀（pitavastatin）、伊立替康（irinotecan）、氯法齊明（clofazimine）、5-壬氧基色胺（5-nonyloxytryptamine）、威羅菲尼（vemurafenib）、達拉菲尼（dabrafenib）、埃羅替尼（erlotinib）、吉非替尼（gefitinib）、EGFR抑制劑、表皮生長因子受體（EGFR）-靶向療法或治療性（例如，吉非替尼（Iressa™）、厄羅替尼（Tarceva™）、西妥昔單抗（Erbitux™）、拉帕替尼（Tykerb™）、帕尼單抗（Vectibix™）、凡德他尼（Caprelsa™）、阿法替尼/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼、來那替尼/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、達可替尼/PF299804、OSI-420/去甲基厄洛替尼、AZD8931、AEE788、培利替尼/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626）、索拉非尼(sorafenib)、伊馬替尼(imatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)或類似物。

【0312】“化學治療劑（chemotherapeutic或chemotherapeutic agent）”根據其簡單地普通含義使用，並且是指具有抗腫瘤特性或抑制細胞生長或增殖的能力的化學組成物或化合物。

【0313】此外，本文描述的該等化合物可以與常規的免疫治療劑包

括但不限於免疫刺激劑（例如，卡介苗（BCG）、左旋咪唑、白血球介素-2、α-干擾素等）、單株抗體（例如，抗-CD20、抗-HER2、抗-CD52、抗-HLA-DR和抗-VEGF單株抗體）、免疫毒素（例如，抗-CD33單株抗體-卡裡奇黴素共軛物、抗-CD22單株抗體-假單胞菌外毒素共軛物等）、以及放射免疫療法（例如，與$^{m}$In、$^{90}$Y或$^{131}$I等共軛的抗-CD20單株抗體）共同給予。

【0314】在另外的實施方式中，本文描述的化合物可以與常規的放射治療劑（包括但不限於放射性核素如$^{47}$Sc、$^{64}$Cu、$^{67}$Cu、$^{89}$Sr、$^{86}$Y、$^{87}$Y、$^{90}$Y、$^{105}$Rh、$^{m}$Ag、$^{m}$In、$^{117m}$Sn、$^{149}$Pm、$^{153}$Sm、$^{166}$Ho、$^{177}$Lu、$^{186}$Re、$^{188}$Re、At以及Bi）共同給予，視情況與直接對抗腫瘤抗原的抗體共軛。

*另外的試劑*

【0315】在一些實施方式中，與本文描述的化合物（例如，具有化學式 (I) 之化合物）或其組成物組合使用的該第二試劑係用於治療神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病、或代謝疾病的試劑。在一些實施方式中，與本文描述的化合物（例如，具有化學式 (I) 之化合物）或其組成物組合使用的第二試劑係由FDA或美國以外的國家的類似管理機構批准用於治療本文描述的疾病、障礙、或病症的試劑。

【0316】在一些實施方式中，用於治療神經退行性疾病、腦白質病變、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病的第二試劑包括但不限於，抗精神病藥、抗抑鬱藥、抗焦慮藥、止痛劑、興奮劑、鎮靜劑、止痛藥、抗炎劑、苯二氮卓、膽鹼酯酶抑制劑、非甾體抗炎劑（NSAID）、皮質類固醇、MAO抑制劑、β阻滯劑、鈣通道阻滯劑、抗酸藥或其他試劑。示例性

第二試劑可以包括多奈派齊（donepezil）、加蘭他敏（galantamine）、利凡斯的明（rivastigmine）、美金剛（memantine）、左旋多巴（levodopa）、多巴胺（dopamine）、普拉克索（pramipexole）、羅匹尼祿（ropinirole）、羅替戈汀（rotigotine）、多沙普侖（doxapram）、奧沙西泮（oxazepam）、奎硫平（quetiapine）、司來吉蘭（selegiline）、雷沙吉蘭（rasagiline）、恩他卡朋（entacapone）、苄托品（benztropine）、三己芬迪（trihexyphenidyl）、利魯唑（riluzole）、地西泮（diazepam）、利眠寧（chlorodiazepoxide）、蘿拉西泮（lorazepam）、阿普唑侖（alprazolam）、丁螺環酮（buspirone）、吉哌隆（gepirone）、伊思哌隆（ispapirone）、羥哄（hydroxyzine）、普萘洛爾（propranolol）、羥哄（hydroxyzine）、咪達唑侖（midazolam）、三氟拉哄（trifluoperazine）、哌甲酯（methylphenidate）、阿托西汀（atomoxetine）、哌甲酯（methylphenidate）、匹莫林（pemoline）、奮乃靜（perphenazine）、雙丙戊酸鈉（divalproex）、丙戊酸（valproic acid）、舍曲林（sertraline）、氟西汀（fluoxetine）、西酞普蘭（citalopram）、依他普侖（escitalopram）、帕羅西汀（paroxetine）、氟伏沙明（fluvoxamine）、曲唑酮（trazodone）、地文拉法辛（desvenlafaxine）、度洛西汀（duloxetine）、文拉法辛（venlafaxine）、阿米替林（amitriptyline）、阿莫沙平（amoxapine）、氯米帕明（clomipramine）、去鬱敏（desipramine）、丙咪哄（imipramine）、去甲替林（nortriptyline）、普羅替林（protriptyline）、曲米帕明（trimipramine）、馬普替林

（maprotiline）、安非他酮（bupropion）、奈法唑酮（nefazodone）、沃替西汀（vortioxetine）、鋰（lithium）、氯氮平（clozapine）、氟奮乃靜（fluphenazine）、氟哌啶醇（haloperidol）、帕利哌酮（paliperidone）、洛沙平（loxapine）、替沃噻噸（thiothixene）、哌咪清（pimozide）、硫醚吡（thioridazine）、利哌酮（risperidone）、阿司匹林（aspirin）、布洛芬（ibuprofen）、萘普生（naproxen）、撲熱息痛（acetaminophen）、硫唑嘌呤（azathioprine）、胺甲喋呤（methotrexate）、麥考酚酸（mycophenolic acid）、來氟米特（leflunomide）、二苯甲醯基甲烷（dibenzoylmethane）、西洛他唑（cilostazol）、己酮可可鹼（pentoxifylline）、度洛西汀（duloxetine）、大麻素（cannabinoid）（例如，大麻隆（nabilone））、西甲矽油（simethicone）、鎂加鋁（magaldrate）、鋁鹽、鈣鹽、鈉鹽、鎂鹽、藻酸、阿卡波糖（acarbose）、阿必魯肽（albiglutide）、阿格列汀（alogliptin）、二甲雙胍（metformin）、胰島素（insulin）、賴諾普利（lisinopril）、阿替洛爾（atenolol）、阿托伐他汀（atorvastatin）、氟伐他汀（fluvastatin）、洛伐他汀（lovastatin）、匹伐他汀（pitavastatin）、辛伐他汀（simvastatin）、瑞舒伐他汀（rosuvastatin）等等。

【0317】天然衍生的試劑或補充劑還可以與具有化學式 (I) 之化合物或其組成物結合使用來治療神經退行性疾病、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病。示例性天然衍生的試劑或補充劑包括ω-3脂肪酸、肉毒鹼、胞磷膽鹼、薑黃素、銀杏、維生素E、維生素B（例如，維生素B5、維生素B6或維生素B12）、石杉鹼A、磷脂醯絲胺酸、迷迭香、咖啡鹼、褪黑

激素、洋甘菊、聖約翰草、色胺酸等等。

**[實例]**

【0318】 為了更充分地理解本文所述的發明，列出了以下實例。提供了在本申請中描述的合成實例和生物學實例來說明所述化合物、藥物組成物以及在此提供的方法，並且該等實例不會以任何方式解釋為限制它們的範圍。

**合成方案**

【0319】 可以使用對熟習該項技術者熟知的下文所述的具體合成方案的修改，從容易獲得的起始材料來製備本文提供的化合物。應當理解的是，在給出典型的或較佳的過程條件（即，反應溫度、時間、反應物的莫耳比、溶劑、壓力等）的情況下，除非另有說明，也可以使用其他過程條件。最佳反應條件可以隨所用的特定反應物或溶劑而變化，但是該等條件可由熟習該項技術者藉由常規優化方法進行確定。另外，關於製造本發明的示例性化合物的方法的一般方案描述於標題為“製備化合物的方法”的部分中。

【0320】 此外，如熟習該項技術者將清楚的，常規保護基團對於保護某些功能基團免於經受不希望的反應係必需的。適合於具體的功能基團的保護基團連同適合於保護以及去保護的條件的選擇係本領域熟知的。例如，許多保護基團，以及它們的引入和去除，描述於Greene等人，在 *Protecting Groups in Organic Synthesis* [有機合成中的保護基團]，第二版，威利出版社（Wiley），紐約，1991，以及其中引用的參考文獻。

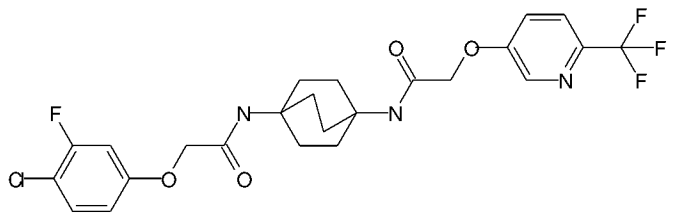
*縮寫*

【0321】 APCI為大氣壓化學電離；DCI為解吸化學電離；DMSO為

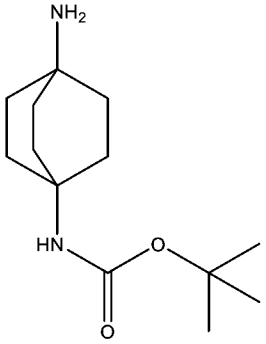
二甲基亞碸；ESI為電灑離子化；HPLC為高效液相層析法；LC/MS為液相層析法/質譜法；MS為質譜；NMR為核磁共振；psi為每平方英吋磅數；並且TLC為薄層層析法。

**1671405 實例1：Lawrence Black *N*,*N*'-(二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物100）**

【0322】用二環[2.2.2]辛烷-1,4-二胺二鹽酸鹽（PharmaBlock，CAS#2277-93-2，100 mg，0.455 mmol）、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（205 mg，1.001 mmol）和(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-味啉代-碳正離子六氟磷酸鹽（COMU®，485 mg，1.092 mmol）填充配備有磁力攪拌棒的50 mL圓底燒瓶。將該等燒瓶內容物放置在乾燥氮氣氣氛下，並且然後經由注射器添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺（10 mL）。將該攪拌懸浮液冷凍至0°C，並且然後經注射器逐滴引入*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.66 mL，3.78 mmol）（反應混合物變成亮黃色）。允許該反應混合物加熱至環境溫度，並且攪拌3天。將該反應混合物用水稀釋，並且將白色不溶解的固體藉由過濾進行收集。將該固體用甲醇處理，並且然後藉由過濾來收集。因此獲得呈白色固體的標題化合物（93.5 mg，40%產率）。$^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ ppm 7.51-7.44 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 4.43 (s, 4H), 1.90 (s, 12H)。MS (+ESI) *m/z* 513 $(M+H)^+$, MS (-ESI) *m/z* 511 $(M-H)^-$。

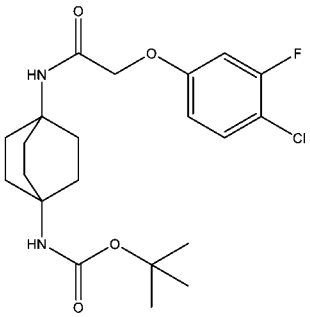


**1675645 實例2：Lawrence Black 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物101）**



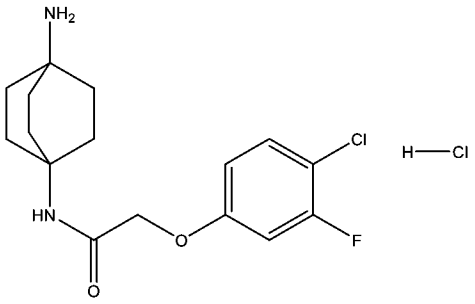
*實例2A：三級丁基(4-胺基二環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯*

【0323】將二環[2.2.2]辛烷-1,4-二胺二鹽酸鹽（PharmaBlock，CAS#2277-93-2，200 mg，1.43 mmol）溶解在甲醇（5 mL）中。將該溶液用50%水性氫氧化鈉鹼化。在攪拌15分鐘之後（少量放熱），將混合物用水和鹽水稀釋並用二氯甲烷萃取（3 x 150 mL）。將合併的有機層乾燥（$Na_2SO_4$）並過濾。將濾液在減壓下濃縮以給出呈白色固體的游離鹼。在環境溫度下，將游離鹼、二環[2.2.2]辛烷-1,4-二胺（176 mg，1.255 mmol）、二碳酸二三級丁酯（274 mg，1.255 mmol）和四氫呋喃（100 mL）攪拌17個小時。將該反應混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物在乙酸乙酯和水性碳酸鈉之間分配。將該有機層用鹽水洗滌，然後乾燥（$MgSO_4$）並過濾。將濾液在減壓下濃縮以提供呈灰白色固體的標題中間體（258 mg，86%產率）。$^1$H NMR (甲醇-$d_4$) δ ppm 1.91-1.85 (m, 7H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 12H)。MS (DCI-$NH_3$) *m/z* 241 $(M+H)^+$。



*1675645　實例2B：三級丁基(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯*

【0324】 用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（234 mg，1.144 mmol）、三級丁基(4-胺基二環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯（實例2A，250 mg，1.040 mmol）和COMU®（535 mg，1.248 mmol）填充配備有磁力攪拌棒的50 mL圓底燒瓶。將燒瓶內容物在乾燥氮氣氣氛下放置並經注射器引入*N*,*N*-二甲基甲醯胺（4 mL）。當經注射器逐滴添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.545 mL，3.12 mmol）時，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌。將反應混合物在環境溫度下攪拌19小時。將反應混合物用水稀釋（pH = 10）。將不溶解的米黃色固體藉由過濾收集並用水徹底地漂洗。將該材料在Analogix® IntelliFlash™-310（Isco RediSep® 40 g矽膠柱，70：30至0：100庚烷/乙酸乙酯）上經由柱層析法進行純化。將級分#15-31合併，並且在減壓下濃縮，以給出呈白色固體的標題中間體（69.5 mg，15.65%產率）。$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 7.31 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.64 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.05-1.91 (m, 12H), 1.42 (s, 9H)。MS (+ESI) *m/z* 426 $(M+H)^+$, *m/z* 853 $(2M+H)^+$。MS (-ESI) *m/z* 425 $(M-H)^-$。



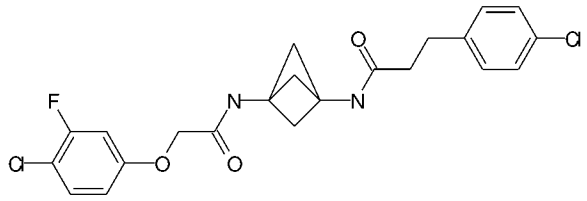
*1675645　實例2C：N-(4-胺基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽*

【0325】用*三級丁*基(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯（實例2B，69 mg，0.162 mmol）填充配備有磁力攪拌棒的4 mL小瓶。添加甲醇（1 mL），並將所得溶液在環境溫度下攪拌，同時經注射器添加在二噁烷（1.2 mL，4.80 mmol）中的4 M HCl。將反應混合物在環境溫度下攪拌89小時。將揮發物在減壓下去除，以給出呈白色固體的標題中間體（58.3 mg，99%產率）。$^1$H NMR (甲醇-$d_4$) δ ppm 7.36 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.15-2.08 (m, 6H), 1.94 1.87 (m, 6H)。MS (+ESI) *m/z* 327 $(M+H)^+$。MS (-ESI) *m/z* 325 $(M-H)^-$。

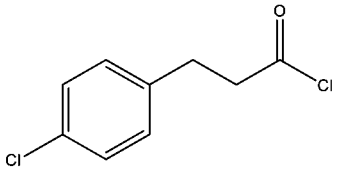
*1675645　實例2 DLawrence Black：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺*

【0326】用*N*-(4-胺基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽（實例2C，25 mg，0.069 mmol）、2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸（18.26 mg，0.083 mmol）和COMU®（41.3 mg，0.096 mmol）填充配備有磁力攪拌棒的4 mL小瓶。將該小瓶用隔片螺帽密封，並且將該等內容物放置在乾燥氮氣氣氛下。將*N,N*-二甲基甲醯胺（0.5 mL）經注射器引入，並且將攪拌的反應混合物用*N,N*-二*異*丙基乙胺（0.1 mL，0.573 mmol）逐滴處理。將反應混合物在環境溫度下攪拌19小時。

將整分試樣在水和乙酸乙酯之間分配。將該有機層藉由TLC（80：20乙酸乙酯/庚烷）檢測。具有$R_f$高於任一起始物質的主要的新點係顯而易見的。LC/MS證實了這種主要的新材料針對該標題化合物具有正確質量。將該反應主體用水稀釋，並且用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌兩次，然後乾燥（$MgSO_4$）並過濾。將該濾液在減壓下濃縮以給出淺黃色固體。將該粗固體在Analogix® IntelliFlash ™ -310（Isco RediSep® 12 g矽膠柱，70：30庚烷/乙酸乙酯）上經由柱層析法純化以給出白色固體，將該白色固體用*三級丁基*甲基醚攪拌。將該溶劑傾析掉，並且將該固體在旋轉蒸發儀上乾燥，以提供呈白色固體的該標題化合物（11.0 mg，30.2%產率）。$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 8.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.08 (s, 12H)。MS (+ESI) *m/z* 530 $(M+H)^+$。MS (-ESI) *m/z* 528 $(M-H)^-$。




**1682915　實例3：Lawrence Black *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(4-氯苯基)丙醯胺（化合物102）**




*1682915　實例3A Lawrence Black：3-(4-氯苯基)丙醯氯*

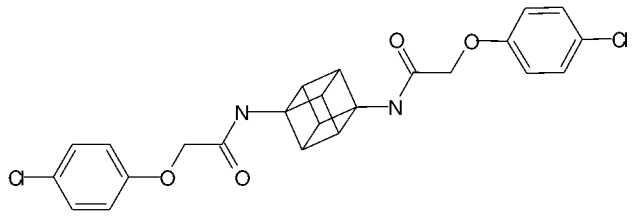
【0327】用3-(4-氯苯基)丙酸（奧德里奇公司（Aldrich），CAS#

2019-34-3，100 mg，0.542 mmol）的白色晶體填充配備有磁力攪拌棒的50 mL圓底燒瓶。將該燒瓶用附接至鼓泡器的隔片封閉。將無水二氯甲烷（2 mL）經注射器引入以給出一種溶液，將該溶液在環境溫度下攪拌。經注射器添加草醯氯（0.142 mL，1.625 mmol），隨後添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.042 μL，0.542 μmol），在此時氣體逸出明顯。將該反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。在減壓下將揮發物去除，以給出在下一步驟中使用的淺黃色油。

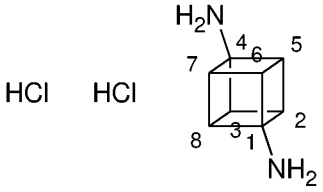
*1682915　實例3B：Lawrence Black N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(4-氯苯基)丙醯胺*

【0328】將實例3A再溶解於二氯甲烷（3 mL）中，並且然後將*N*-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽（實例112A，174 mg，0.542 mmol）在二氯甲烷（10 mL）的懸浮液添加至該反應混合物中。將該混合物在環境溫度下，在乾燥氮氣氣氛下攪拌，並且將三乙胺（0.302 mL，2.167 mmol）經注射器引入。將反應混合物在環境溫度下攪拌20.5小時。將該反應混合物用水性檸檬酸處理。將該有機層用鹽水洗滌，然後乾燥（$MgSO_4$）並過濾。將該濾液在減壓下濃縮，以給出用三級丁基甲基醚處理的米黃色固體。將不溶解的，奶油色的固體藉由過濾收集，並且在Analogix® IntelliFlash™-310（Isco RediSep® 24 g矽膠柱體，90：10至85：15二氯甲烷/丙酮，監測的波長：220 nm）上經由柱層析法進行純化，以給出呈白色固體的該標題化合物（97.9 mg，40%產率）。$^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.77 (dd,

J = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 2.31 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H)。MS (+ESI) *m/z* 451 $(M+H)^+$。MS (-ESI) *m/z* 449 $(M-H)^-$。



**1683135　實例4：Lawrence Black *N*,*N*'-(五環[4.2.0.0$^{2,5}$.0$^{3,8}$.0$^{4,7}$]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯苯氧基)-乙醯胺]（化合物103）**



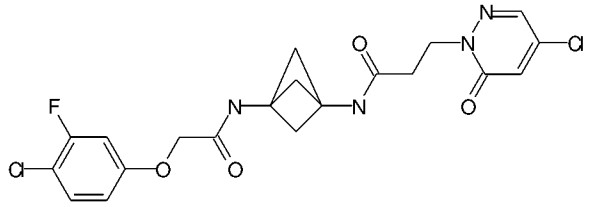
*1683135　實例4A：Lawrence Black 立方烷-1,4-二胺二鹽酸鹽*

【0329】用立方烷-1,4-二羧酸（奧德里奇公司（Aldrich），CAS# 32846-66-5，800 mg，4.16 mmol）、三乙胺（1.16 mL，8.32 mmol）、二苯基磷醯基疊氮化物（1.8 mL，8.35 mmol）、和三級丁醇（12.8 mL）填充配備有磁力攪拌棒的50 mL圓底燒瓶。將該燒瓶配備裝備有硫酸鈣乾燥管的回流冷凝器，並且將該反應混合物在回流下攪拌16小時。允許該反應混合物冷卻至環境溫度，並且然後傾倒進飽和的水性碳酸氫鈉（50 mL）中。藉由過濾將該沈澱物收集並且用水洗滌。將該固體溶解於二氯甲烷、四氫呋喃、乙酸乙酯和乙醇的熱混合物中。將該熱溶液乾燥（$MgSO_4$）並過濾。將該濾液在減壓下濃縮，以給出用乙醚處理的米黃色固體，並且藉由過濾將其收集。將該粗的、雙-(*三級丁氧基*-羰基)-保護的中間體懸浮於甲醇（30 mL）中，並且用在二噁烷（30 mL，120 mmol，47.4當量）中的4 M HCl進行處理。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時。將揮發物在減壓下去除以給出淡棕色固體，將該淡棕色固體

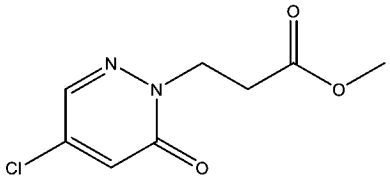
用二乙醚洗滌，並且然後用乙酸乙酯洗滌。將該固體溶解於熱的甲醇中，並且用丙酮處理以誘發沈澱。將該標題中間體固體藉由過濾收集（125 mg，14.5%產率）。$^1$H NMR (甲醇-$d_4$) δ ppm 4.23 (s, 6H)。MS (DCI-$NH_3$) *m/z* 135 $(M+H)^+$, *m/z* 152 $(M+NH_4)^+$, *m/z* 169 $(M+NH_4+NH_3)^+$。

*1683135　實例4B：Lawrence Black N,N'-(五環[4.2.0.0$^{2,5}$.0$^{3,8}$.0$^{4,7}$]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺]*

【0330】用立方烷-1,4-二胺二鹽酸鹽（實例4A，77 mg，0.372 mmol）填充配備有磁力攪拌棒的50 mL圓底燒瓶。將該等燒瓶內容物放置於乾燥氮氣氣氛下，然後將2-(4-氯苯氧基)乙醯氯（奧德里奇公司（Aldrich），CAS# 4122-68-3，160 mg，0.781 mmol）在二氯甲烷（4 mL）的溶液經注射器引入。將該攪拌懸浮液用三乙胺（0.4 mL，2.87 mmol）處理。將該反應混合物在環境溫度下，在乾燥氮氣氣氛下攪拌17小時。將揮發物在減壓下去除，並且將該固體殘餘物在*三級丁基*甲基醚和冰水之間分配。將任何層中不溶解的材料疑似為係產物，並且藉由過濾進行收集。將該粗的、米黃色固體溶解於四氫呋喃和乙醇的溫混合物中。添加矽膠（1.2 g），並且將溶劑在真空中去除。將該混合物吸收於放置在Practichem 4 g矽膠柱體的頂端的矽膠中，矽膠柱頂端1.6 g的矽膠已去除。將該柱體重裝配和連接至Isco RediSep® 24 g矽膠柱體的頂端，並且將該裝配用在Analogix® IntelliFlash™-310（監測的波長：220 nm）上的100：0至90：10二氯甲烷/丙酮洗脫，以提供呈白色固體的該標題化合物（25.6 mg，14.6%產率）。$^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ ppm 8.82 (s, 2H), 7.40-7.30 (m, 4H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 4.49 (s, 4H), 3.96 (s, 6H)。MS (+ESI) *m/z* 471 $(M+H)^+$。MS (-ESI) *m/z* 469 (M-H)。



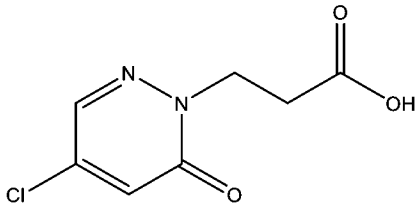
**1683317　實例5：Lawrence Black *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(4-氯-6-側氧基嗒啡-1(6*H*)-基)丙醯胺（化合物104）**



*1684411　實例5A：Lawrence Black 甲基3-(4-氯-6-側氧基嗒啡-1(6H)-基)丙酸酯*

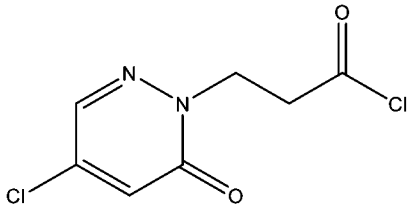
【0331】 用5-氯嗒啡-3(2*H*)-酮（Maybridge，CAS# 660425-07-0，350 mg，2.68 mmol）和碳酸銫（1310 mg，4.02 mmol）填充配備有磁力攪拌棒的50 mL圓底燒瓶。將該小瓶用隔片密封並且放置在乾燥氮氣氣氛下，並且然後經注射器引入*N*,*N*-二甲基甲醯胺（7 mL）。將該反應混合物在環境溫度下劇烈攪拌，同時經注射器添加3-溴代丙酸甲酯（0.351 mL，3.22 mmol）。將反應混合物在環境溫度下攪拌22小時。將該反應混合物用水稀釋，用水性檸檬酸中和，並且用乙酸乙酯萃取（兩次）。將合併的有機層用鹽水洗滌，然後乾燥（$MgSO_4$）並過濾。將該濾液在減壓下濃縮以給出黃色油，將該黃色油在Analogix® IntelliFlash™-310（Isco RediSep® 40 g矽膠柱體，70：30至65：35庚烷/乙酸乙酯）上經由柱層析法進行純化，以給出呈清澈、無色油的該標題中間體（479 mg，82%產率）。$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。

MS (DCI-$NH_3$) *m/z* 217 $(M+H)^+$, *m/z* 234 $(M+NH_4)^+$。




*1684411　實例5B：Lawrence Black 3-(4-氯-6-側氧基嗒呫-1(6H)-基)丙酸*

【0332】用甲基3-(4-氯-6-側氧基嗒呫-1(6*H*)-基)丙酸酯（實例5A，100 mg，0.462 mmol）填充配備有磁力攪拌棒的50 mL圓底燒瓶。添加二噁烷（2.3 mL），並且將所得的溶液在環境溫度下攪拌，同時添加硫酸、5 N水溶液（2.3 mL，11.50 mmol）。將該反應混合物在50°C下攪拌17.5小時。將該反應混合物在減壓下濃縮，並且將該油狀殘餘物溶解於二氯甲烷中。將該溶液乾燥（$Na_2SO_4$）並過濾。將該濾液在減壓下濃縮以給出呈白色固體的標題中間體（33.5 mg，35.8%產率）。$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H)。MS (DCI-$NH_3$) *m/z* 203 $(M+H)^+$, *m/z* 220 $(M+NH_4)^+$。



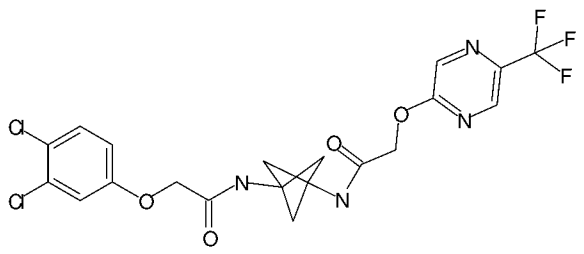

*1684411　實例5C：Lawrence Black 3-(4-氯-6-側氧基嗒呫-1(6H)-基)丙醯氯*

【0333】用3-(4-氯-6-側氧基嗒呫-1(6*H*)-基)丙酸（實例5B，47.7 mg，0.235 mmol）填充配備有磁力攪拌棒的4 mL小瓶。用排放至鼓泡器的隔片螺帽將該小瓶密封，並且將該等小瓶內容物放置在乾燥氮氣氣氛

下。將二氯甲烷（1 mL）經注射器引入，並且將攪拌的反應混合物用草醯氯（0.1 mL，1.142 mmol）和催化性*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.018 μL，0.235 μmol）進行處理。在環境溫度下攪拌45分鐘後，將揮發物在減壓下去除，並且將所得的粗醯氯中間體用於以下步驟。

*1683317　實例5D：Lawrence Black N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(4-氯-6-側氧基嗒吡-1(6H)-基)丙醯胺*

【0334】將醯氯中間體（實例5C）再溶解於二氯甲烷（1 mL）中。添加固體*N*-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽（實例112A，76 mg，0.235 mmol），並且用排放至鼓泡器的隔片螺帽將該小瓶再次密封。將三乙胺（0.2 mL，1.435 mmol）經注射器逐滴添加（反應混合物變成深色）。將該反應混合物在環境溫度下劇烈攪拌16小時。將二氯甲烷蒸發，並且將該殘餘物用pH = 4的水處理。藉由過濾將不溶解的材料收集，並且用水沖洗。經由柱層析法，在Analogix® IntelliFlash™-310（Isco RediSep® 12 g矽膠柱體，95：5至70：30二氯甲烷/丙酮，監測的波長：220 nm）上將剩餘的固體進行純化，以提供呈奶油色固體的46.9 mg（42.4%產率）的標題化合物。$^1$H NMR (DMSO-$d_6$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H)。MS (+ESI) *m/z* 469 $(M+H)^+$。MS (-ESI) *m/z* 467 $(M-H)^-$。



16/4149 實例6：Seungwon Chung 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-[3-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}乙醯胺基)-1-雙[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物105）



*實例6A：2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)乙酸乙酯*

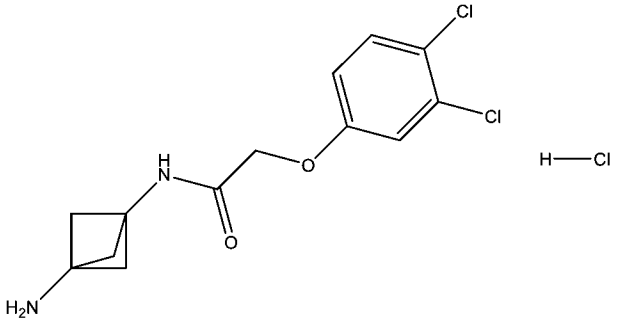
[0335] 在室溫下，向2-羥基乙酸乙酯（0.167 mL，1.762 mmol）在四氫呋喃（4 mL）的溶液中添加三級丁醇鉀（1.850 mL，1.850 mmol）。10分鐘後，添加在四氫呋喃（4 mL）中的2-溴-5-(三氟甲基)吡啶（0.2 g，0.881 mmol）。將該混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物藉由添加水（10 mL）淬滅，並且用乙酸乙酯（3 x 30 mL）萃取。將該有機層用$MgSO_4$乾燥，過濾，並且在減壓下濃縮。將該殘餘物用於下一步驟而無需進一步的純化（215 mg，0.859 mmol，98%產率）$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.76 (dd, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm -65.37 MS (ESI+) *m/z* 251 $(M+H)^+$。




*實例6B：2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)乙酸*

[0336] 向2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)乙酸乙酯（215 mg，0.859 mmol）（來自先前反應的粗產物）在四氫呋喃（4 mL）的溶液中添加氫氧化鋰（82 mg，3.44 mmol）和水（1.00 mL）。將混合物在室溫

下攪拌2小時。將該反應混合物用水稀釋（2 mL）並用乙酸乙酯萃取。將該水層分離，並且用2 N HCl（水性）酸化至pH = 3。將該水性混合物用$CH_2Cl_2$（2 x 20 mL）萃取。將合併的有機級分用$MgSO_4$乾燥，並且在減壓下濃縮，以給出該標題化合物（150 mg，0.675 mmol，79%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 13.09 (s, 1H), 8.76 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -64.84.MS (ESI+) *m/z* 223 $(M+H)^+$。



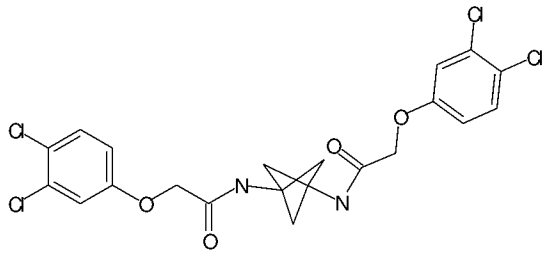

*實例6C：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽*

【0337】向在二氯甲烷（10 mL）/甲醇（1 ml）中的實例22A（3.45 g，15 mmol）添加在二噁烷（53.8 mL，215 mmol）中的4 N HCl。將該混合物在環境溫度下攪拌1小時，並且然後濃縮以給出呈白色固體的2.91 g的該標題化合物（100%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.90 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8, 1H), 7.22 (d, J = 2, 1H), 6.98 (dd, J = 8, 2, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 301 $(M+H)^+$。

實例6D：2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-[3-(2-{[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺

【0338】向*N*-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙

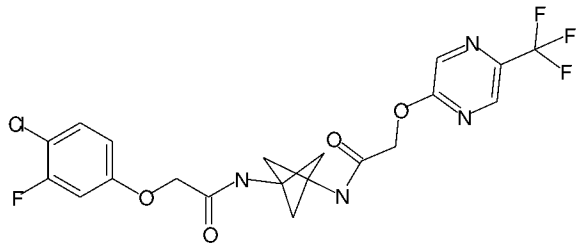
醯胺鹽酸鹽（0.05 g，0.148 mmol，實例6C）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1 mL）的懸浮液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.078 mL，0.444 mmol）和2-((5-(三氟甲基)吡啉-2-基)氧基)乙酸（0.036 g，0.163 mmol，實例6B），隨後添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（0.062 g，0.163 mmol，HATU）。將該反應混合物在室溫下攪拌1小時。然後將該反應混合物用水稀釋，並且用乙酸乙酯萃取。將該等合併的有機層用鹽水洗滌。將該有機層用$MgSO_4$乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將該殘餘物藉由快速柱層析在矽膠（24 g）上純化，並且用庚烷和乙酸乙酯（0至100%）洗脫，以給出呈白色固體的25 mg的標題化合物（33.4%產率）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -64.74。MS (ESI$^+$) *m/z* 552 $(M+NH_4)^+$。



**1677813　實例7：Seungwon Chung *N*,*N*'-(二環[1.1.1]戊烷-1,3-二基)雙[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺]（化合物106）**

【0339】向*N*-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽（50 mg，0.148 mmol，實例6C）在四氫呋喃（1 mL）/*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.1 mL）的懸浮液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.078 mL，0.444 mmol）和2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸（36.0 mg，0.163

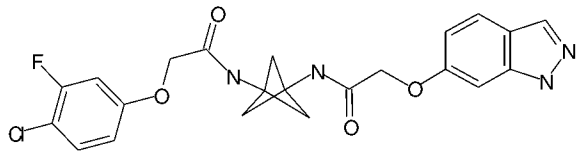
mmol），隨後添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（61.9 mg，0.163 mmol，HATU）。將該反應混合物在室溫下攪拌2小時。將該白色固體過濾，並且乾燥，以給出呈白色固體的40 mg的標題化合物（53.6%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.71 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 4.49 (s, 4H), 2.27 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 505 $(M+H)^+$, MS (ESI$^+$) *m/z* 546 $(M+41)^+$。



**1679289　實例8：Seungwon Chung 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[5-(三氟甲基)吡啉-2-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物107）**

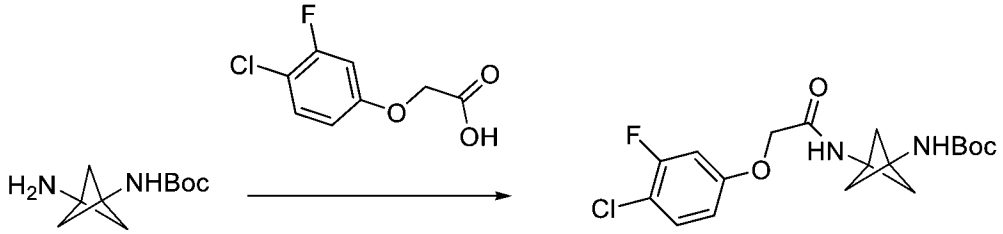
【0340】向實例112A（30 mg，0.093 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.8 mL）的懸浮液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.049 mL，0.280 mmol）和2-((5-(三氟甲基)吡啉-2-基)氧基)乙酸（22.82 mg，0.103 mmol，實例6B），隨後添加1-[雙(二甲基胺基）亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（39.1 mg，0.103 mmol，HATU）。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用飽和的水性NaCl洗滌。將該有機層用$MgSO_4$乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將該殘餘物經由HPLC（沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 x 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液（0.1% $CF_3CO_2H/H_2O$）中5%-95%梯度的$CH_3CN$）進行純化，以給

出呈白色固體的30 mg的該標題化合物（65.7%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.78 - 8.72 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.56 - 8.53 (m, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 506 $(M+NH_4)^+$。



**1668019 實例9：Jennifer Frost 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(1*H*-吲唑-6-基)氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物108）**

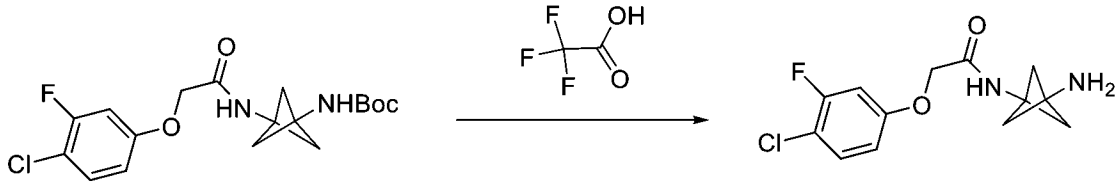
*實例9A：(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯*



【0341】向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（Aldlab Chemicals，2.01 g，9.84 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（25 mL）的溶液中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（3.96 mL，22.7 mmol），隨後添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（3.02 g，7.94 mmol）。將該混合物在環境溫度下攪拌5分鐘，並且然後添加三級丁基(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（PharmaBlock，1.5 g，7.57 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時。將該反應混合物用飽和水性$NH_4Cl$（20 mL）淬滅，並且然後用$CH_2Cl_2$（25 mL）洗滌。將該水層用$CH_2Cl_2$（3 x 5 mL）萃取，並且將合併的有機級分經無水$Na_2SO_4$

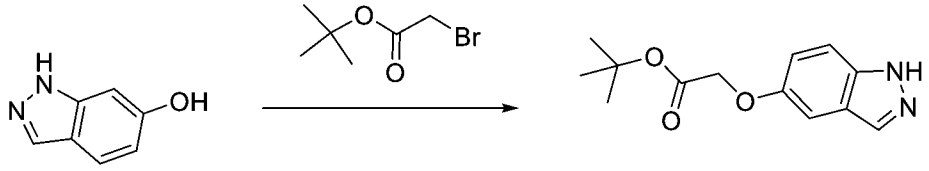
乾燥，過濾，在減壓下濃縮。將殘餘物經由柱層析法（$SiO_2$，10%乙酸乙酯/庚烷至80%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出標題化合物（2.65 g，6.89 mmol，91%產率）。MS ($ESI^+$) *m/z* 402 $(M+NH_4)^+$。

*實例9B：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺-2 三氟乙酸*



【0342】在環境溫度下，向實例9A（0.79 g，2.05 mmol）的產物在$CH_2Cl_2$（7 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（3.16 mL，41.1 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌3小時。將混合物在減壓下濃縮並與甲苯共沸以給出標題化合物（1.06 g，2.07 mmol，100%產率），將其進行下一步驟而無需純化。MS ($ESI^+$) *m/z* 285 $(M+H)^+$。

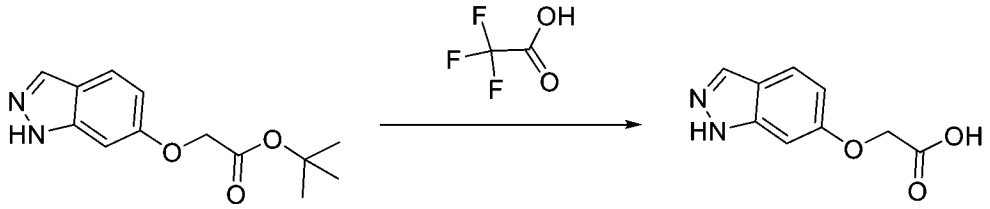
實例9C：2-((1H-吲唑-5-基)氧基)乙酸*三級丁酯*



【0343】向6-羥基-1*H*-吲唑（0.89 g，6.64 mmol）和三級丁基溴乙酸酯（1.07 mL，7.30 mmol）在二噁烷（20 mL）的溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鉀（1 M在四氫呋喃中，7.96 mL，7.96 mmol）。然後允許該混合物在環境溫度下攪拌14小時。將該混合物用飽和水性$NH_4Cl$（5 mL）淬滅，並且用$CH_2Cl_2$（5 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用$CH_2Cl_2$（3 x 5 mL）萃取。將合併的有機級分經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將該殘餘物經柱層析法（$SiO_2$，5%乙酸乙酯/庚烷至100%乙酸乙酯）進行純化，以給出該標題化合物（0.56 g，2.26

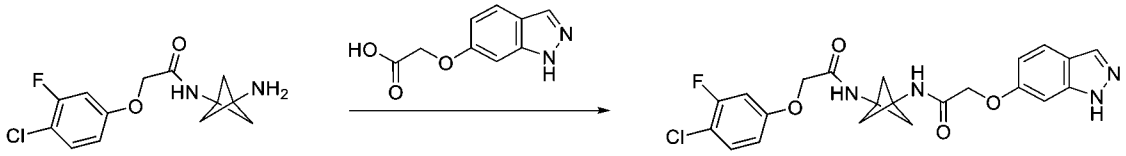
mmol，34%產率）。MS (ESI+) *m/z* 249 (M+H)+。

*實例9D：2-((1H-吲唑-6-基)氧基)乙酸 - 三氟乙酸*



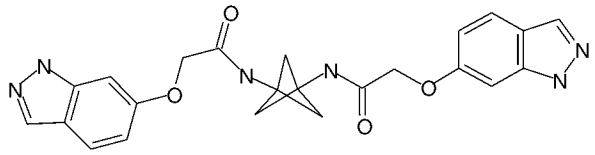
【0344】在環境溫度下，向實例9C（0.56 g，2.26 mmol）在$CH_2Cl_2$（10 mL）的產物的溶液中添加三氟乙酸（3.92 mL，50.9 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌3小時，並且然後將其在減壓下濃縮，並且與甲苯共沸以給出標題化合物（0.85 g，2.36 mmol，> 100%產率），將其進行下一步驟而無需純化。MS (ESI+) *m/z* 193 (M+H)+。

*實例9E：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(1H-吲唑-6-基)氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*



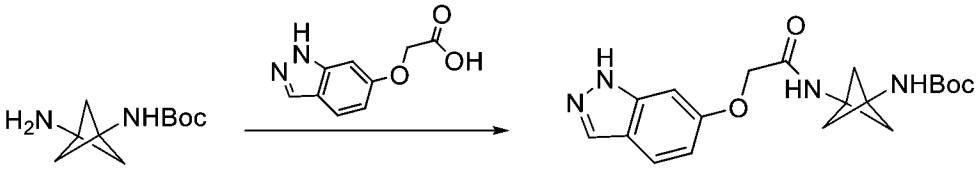
【0345】向實例9B（0.1 g，0.195 mmol）的產物和實例9D（0.090 g，0.293 mmol）的產物在二甲基乙醯胺（3 mL）中的混合物中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.136 mL，0.780 mmol），隨後添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.078 g，0.205 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時，並且然後將其用飽和水性$NaHCO_3$（10 mL）淬滅，並且用$CH_2Cl_2$（10 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用$CH_2Cl_2$（3 x 3 mL）萃取。將合併的有機級分經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物經HPLC（沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 x 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧

化銨調節至pH 10）20%-100%梯度的甲醇）進行純化，以給出標題化合物（0.04 g，0.087 mmol，45%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12.82 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (ddt, *J* = 7.5, 4.6, 1.7 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 3.4 Hz, 4H), 2.26 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 459 (M+H)$^+$。



**1669580　實例10：Jennifer Frost *N*,*N*'-(二環[1.1.1]戊烷-1,3-二基)雙{2-[(1*H*-吲唑-6-基)氧基]乙醯胺}（化合物109）**

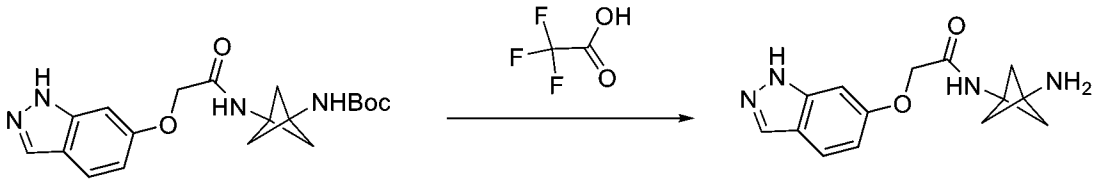
*實例10A：(3-(2-((1H-吲唑-6-基)氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯*



【0346】向實例9D（0.20 g，0.56 mmol）的產物在二甲基乙醯胺（4 mL）的溶液中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.26 mL，1.51 mmol），隨後添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.201 g，0.530 mmol）。將該混合物在環境溫度下攪拌2分鐘，然後添加(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯（PharmaBlock，0.10 g，0.504 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時，並且然後將其用飽和水性$NH_4Cl$（10 mL）淬滅，用$CH_2Cl_2$（15 mL）稀釋，並且將各層分離。將水層用$CH_2Cl_2$（3 x 5 mL）萃取，並將合併的有機級分經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘

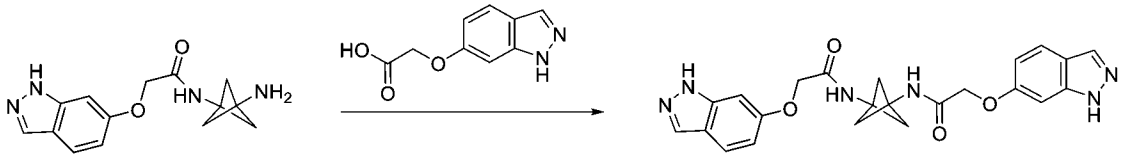
物經由HPLC（沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 x 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）20%-100%梯度的甲醇）進行純化以給出標題化合物（0.12 g，0.33 mmol，65%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 373 (M+H)$^+$。

*實例10B：2-((1H-吲唑-6-基)氧基)-N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺-3-三氟乙酸*



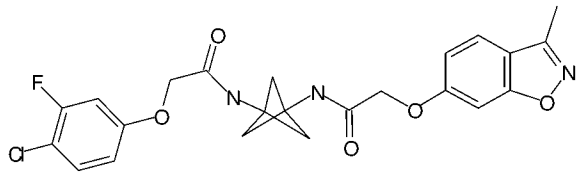
【0347】在環境溫度下，向實例10A（0.12 g，0.33 mmol）的產物在$CH_2Cl_2$（3 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（0.51 mL，6.6 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌3小時，並且然後將其在減壓下濃縮並且與甲苯共沸，以給出標題化合物（0.22 g，0.36 mmol，> 100%產率），將其進行下一步驟而無需純化。MS (ESI$^+$) *m/z* 273 (M+H)$^+$。

*實例10C：N,N'-(二環[1.1.1]戊烷-1,3-二基)雙{2-[(1H-吲唑-6-基)氧基]乙醯胺}*



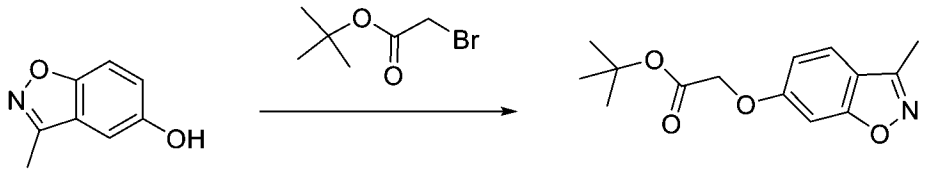
【0348】向實例10B（0.10 g，0.16 mmol）的產物和實例9D（0.055 g，0.18 mmol）的產物在二甲基乙醯胺（2 mL）中的混合物中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.17 mL，0.98 mmol）隨後添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.065 g，0.17 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時，並且將其經HPLC（沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 x

100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）中的20%-100%梯度的甲醇）直接純化，以給出該標題化合物（0.055 g，0.12 mmol，76%產率）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12.82 (s, 2H), 8.72 (s, 2H), 7.92 (t, J = 1.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 4H), 2.27 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 445 (M-H)$^+$。



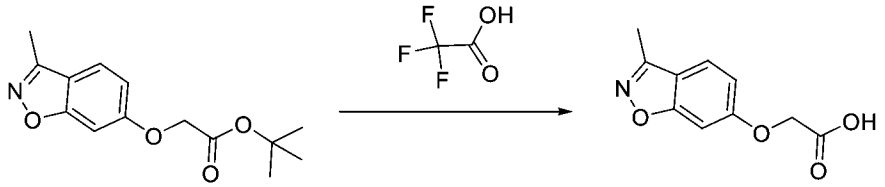
**1672456 實例11：Jennifer Frost 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(3-甲基-1,2-苯并噁唑-6-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物110）**

*實例11A：2-((3-甲基苯并[d]異噁唑-6-基)氧基)乙酸三級丁酯*



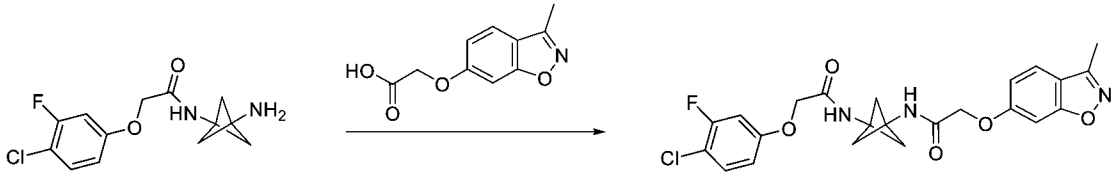
【0349】將5-羥基-3-甲基苯并[*d*]異噁唑（Chontech，1.0 g，6.70 mmol）、碳酸鉀（1.85 g，13.4 mmol）、和三級丁基溴乙酸酯（1.03 mL，7.04 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（20 mL）中的混合物加熱至65°C，並且允許其攪拌16小時。然後將該混合物用飽和水性$NaHCO_3$（10 mL）淬滅，並用乙酸乙酯（10 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用乙酸乙酯萃取（3 x 5 mL）。將合併的有機級分經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將該殘餘物經柱層析法（$SiO_2$，5%乙酸乙酯/庚烷至100%乙酸乙酯）進行純化，以給出該標題化合物（1.45 g，5.51 mmol，82%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 264 (M+H)$^+$。

*實例11B：2-((3-甲基苯并[d]異噁唑-6-基)氧基)乙酸*



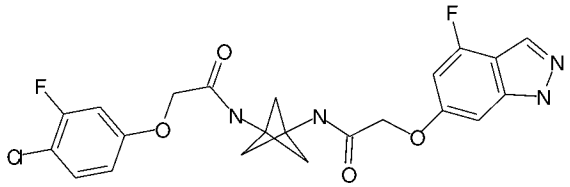
【0350】在環境溫度下，向實例11A（1.7 g，6.46 mmol）的產物在$CH_2Cl_2$（25 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（7.46 mL，97 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌3小時。將混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物與甲苯共沸，以給出標題化合物（1.68 g，6.49 mmol，100%產率），將其進行下一步驟而無需純化。MS (ESI$^+$) *m/z* 208 $(M+H)^+$。

*實例11C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(3-甲基-1,2-苯并噁唑-6-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*



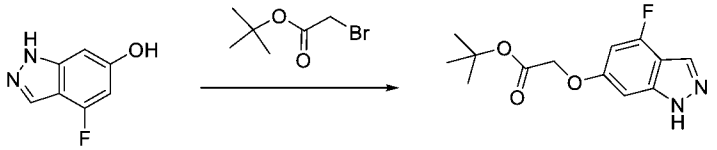
【0351】向實例9B（0.20 g，0.390 mmol）產物和實例11B（0.204 g，0.51 mmol）的產物在二甲基乙醯胺（3 mL）中的混合物中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.272 mL，1.56 mmol），隨後添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.156 g，0.410 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時，然後用飽和水性$NaHCO_3$（10 mL）淬滅並用$CH_2Cl_2$（10 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用$CH_2Cl_2$（3 x 3 mL）萃取。將合併的有機級分經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘餘物經HPLC（沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 x 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）20%-100%梯度的甲醇）進行純化以給出標題化合物（0.18 g，0.38

mmol，97%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.67 (d, $J$ = 2.0 Hz, 2H), 7.52 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, $J$ = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, $J$ = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.82 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (d, $J$ = 6.6 Hz, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) $m/z$ 474 (M+H)$^+$。



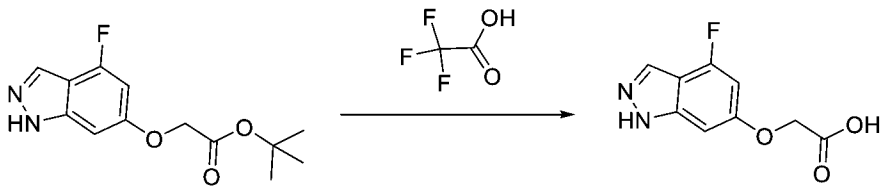
**1674099 實例12：Jennifer Frost 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(4-氟-1*H*-吲唑-6-基)氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物111）**

*實例12A：2-((4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基)乙酸三級丁酯*



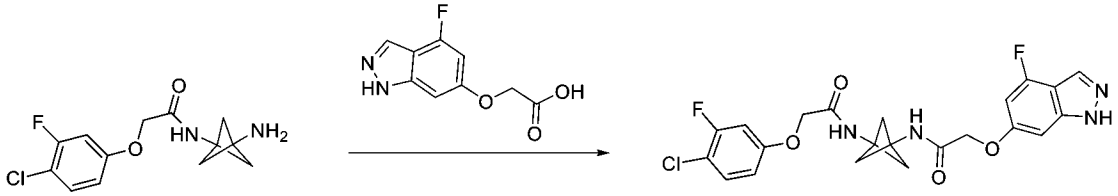
【0352】將4-氟-1*H*-吲唑-6-醇（ArkPharm公司，1.0 g，6.57 mmol）、碳酸鉀（1.82 g，13.2 mmol）和三級丁基溴乙酸酯（1.01 mL，6.90 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（15 mL）的混合物加熱至65°C，並且允許其攪拌16小時。允許該混合物冷卻至環境溫度，並且用飽和水性$NaHCO_3$（10 mL）淬滅，並用乙酸乙酯（10 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用乙酸乙酯萃取（3 x 5 mL）。將合併的有機級分經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾，在減壓下濃縮。將該殘餘物經柱層析法（$SiO_2$，5%乙酸乙酯/庚烷至100%乙酸乙酯）進行純化，以給出該標題化合物（0.81 g，3.04 mmol，46%產率）。MS (ESI$^+$) $m/z$ 267 (M+H)$^+$。

*實例12B：2-((4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基)乙酸*



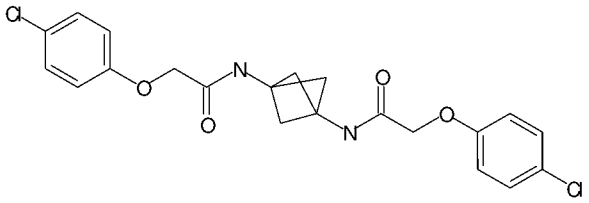
【0353】 在環境溫度下，向實例12A（0.81 g，3.04 mmol）的產物在$CH_2Cl_2$（5 mL）中的溶液中添加三氟乙酸（2.34 mL，30.4 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌4小時，並然後將其在減壓下濃縮。將該殘餘物與甲苯共沸以給出從乙酸乙酯/庚烷再沈澱的固體，以給出該標題化合物（1.31 g，2.99 mmol，98%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.03 (s, 1H), 6.72 (t, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, $J$ = 11.7, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H)。

*實例12C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*



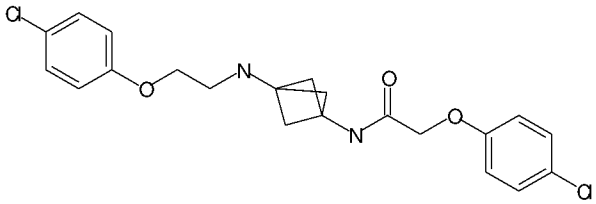
【0354】 向實例9B（0.15 g，0.29 mmol）的產物和實例12B（0.14 g，0.32 mmol）的產物在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（3 mL）的混合物中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.20 mL，1.17 mmol），隨後添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.18 g，0.31 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時，然後用飽和水性$NaHCO_3$（10 mL）淬滅並用$CH_2Cl_2$（10 mL）稀釋。將各層分離，並將水性層用$CH_2Cl_2$（3 x 3 mL）萃取。將合併的有機級分經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將該殘餘物經柱層析法（$SiO_2$，75%乙酸乙酯/庚烷）進行純化以給出標題化合物（0.11 g，0.23 mmol，79%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 13.19 (s, 1H), 8.75

(d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.28 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 475 (M+H)$^+$。

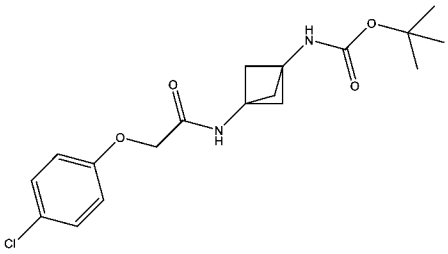


**1652767　實例13：Marina Pliushchev *N*,*N*'-(二環[1.1.1]戊烷-1,3-二基)雙[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺]（化合物112）**

【0355】將在四氫呋喃/水（1/1，60 mL）中的二環[1.1.1]戊烷-1,3-二胺二鹽酸鹽（Pharmablock，2.588 g，15.13 mmol）用碳酸鉀（10.45 g，76 mmol）處理，冷卻至0°C，並且然後用2-(4-氯苯氧基)乙醯氯（4.72 mL，30.3 mmol）處理。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。藉由過濾將該沈澱物收集，用水和己烷洗滌，並且風乾以提供5.635 g（86%）的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.66 (s, 2H), 7.42 - 7.26 (m, 4H), 7.00 - 6.87 (m, 4H), 4.39 (s, 4H), 2.23 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 436 (M+H)$^+$。

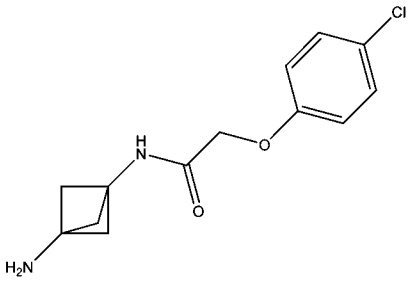


**1654773　實例14：Marina Pliushchev 2-(4-氯苯氧基)-*N*-(3-{[2-(4-氯苯氧基)乙基]胺基}二環-[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物113）**



*實例14A：(3-(2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯*

【0356】將在四氫呋喃/水（1/1，6 mL）中的(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯鹽酸鹽（Pharmablock，0.469 g，2 mmol）用碳酸鉀（0.732 g，5.30 mmol）處理，冷卻至0°C，並且然後用2-(4-氯苯氧基)乙醯氯（0.312 mL，2 mmol）處理。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。將該生成的沈澱物藉由過濾收集，用水和己烷洗滌，並且風乾以提供0.471 g（57.4%）的該標題化合物。MS (APCI) *m/z* 367 $(M+H)^+$。



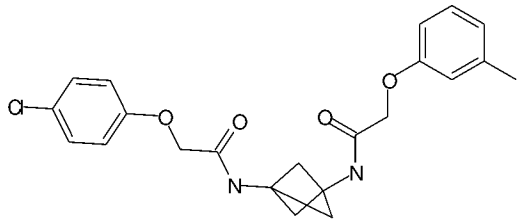
*實例14B：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙醯胺*

【0357】用在二噁咄（3 mL）中的4 N HCl處理實例14A（0.471 g，1.148 mmol）在二噁咄（3 mL）中的溶液，並且在25°C下攪拌20小時。將該反應混合物濃縮以提供0.347 g（100%）的該標題化合物。MS (APCI) *m/z* 267 $(M+H)^+$。

*實例14C：2-(4-氯苯氧基)-N-(3-{[2-(4-氯苯氧基)乙基]胺基}二環-[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*

【0358】將實例14B（0.1 g，0.33 mmol）和2-(4-氯苯氧基)乙醛

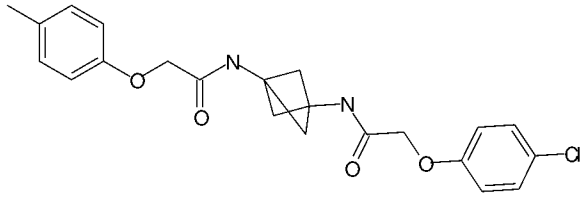
（0.051 g，0.3 mmol）在甲醇的pH 4緩衝液（2 mL）中的溶液在環境溫度下攪拌1小時，並且然後將其用氰基硼氫化鈉（0.062 g，0.99 mmol）處理。將該反應混合物攪拌20小時，並且然後在二氯甲烷（20 mL）和水（20 mL）之間分配。將該水層用二氯甲烷（3 x 20 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（2 x 30 mL）洗滌，乾燥（$Na_2SO_4$），過濾並在減壓下濃縮。將該殘餘物經由HPLC（Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™柱250 mm × 21.2 mm，流速25 mL/分鐘，在緩衝液（在水中0.1%三氟乙酸）中10%-80%梯度的乙腈）進行純化，以提供0.076 g（60%）的該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.83 (s, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 4H), 7.06 - 6.92 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.15 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 2.24 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 422 $(M+H)^+$。



**1656366　實例15：Amanda Worthy 2-(4-氯苯氧基)-*N*-{3-[2-(3-甲基苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]-戊烷-1-基}乙醯胺（化合物114）**

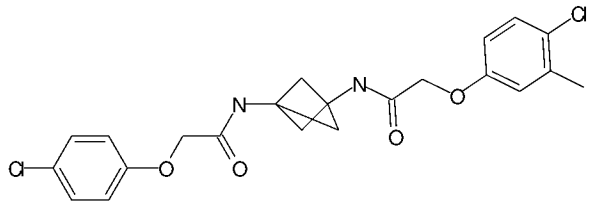
【0359】向2-(*間甲苯氧基*)乙酸（13.7 mg，0.0801 mmol）在*N*,*N*-二甲基乙醯胺（0.5 mL）的溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.052 mL，0.299 mmol）、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（71.3 mg，0.187 mmol）和實例14B（20.1 mg，0.0701 mmol）。將該反應物在環境溫度下攪拌18小時。將該粗反應物經由HPLC（2-偶合的C8 5 µm 100 Å柱，每個30 mm × 75 mm，流速50

mL/分鐘，在緩衝液（在水中0.1%三氟乙酸）的5%-90%梯度的乙腈）進行純化。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.74 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.91 (m, 2H), 6.86 - 6.64 (m, 3H), 4.39 (d, J = 16.7 Hz, 4H), 2.26 (m, 9H)。MS (APCI) *m/z* 415.370 $(M+H)^+$。



**1656367　實例16：Amanda Worthy 2-(4-氯苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-甲基苯氧基)乙醯胺基]二環-[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物115）**

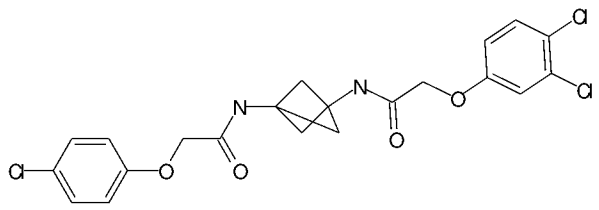
【0360】使用描述於實例15中的方法，藉由用2-(*對甲苯氧基*)乙酸（13.7 mg，0.0801 mmol）置換2-(*間甲苯氧基*)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.86 - 6.81 (m, 2H), 4.38 (d, J = 24.1 Hz, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.22 (s, 3H)。MS (APCI) *m/z* 415.330 $(M+H)^+$。



**1656368　實例17：Amanda Worthy 2-(4-氯-3-甲基苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]二環-[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物116）**

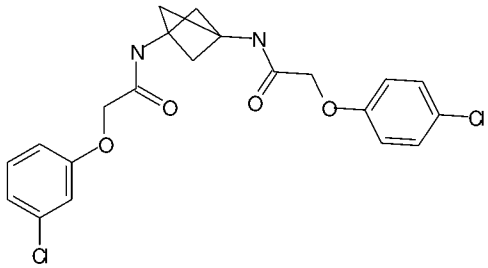
【0361】使用描述於實例15中的方法，藉由用2-(4-氯-3-甲基苯氧基)乙酸（16.6 mg，0.0801 mmol）置換2-(*間甲苯氧基*)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 6.97 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H),

4.40 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 2.27 (m, J = 5.1 Hz, 9H)。MS (APCI) *m/z* 449.2 $(M+H)^+$。



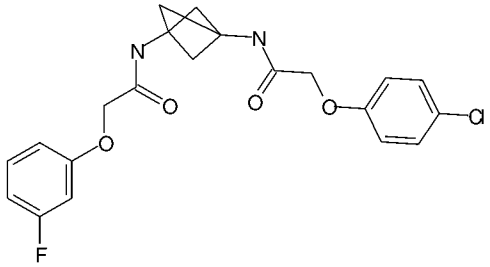
**1656369 實例18：Amanda Worthy 2-(4-氯苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環-[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物117）**

【0362】使用描述於實例15的中方法，藉由用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸（18.2 mg，0.0801 mmol）置換2-(*間甲苯氧基*)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.52 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 4H), 4.44 (d, J = 20.4 Hz, 4H), 2.26 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 469.230 $(M+H)^+$。



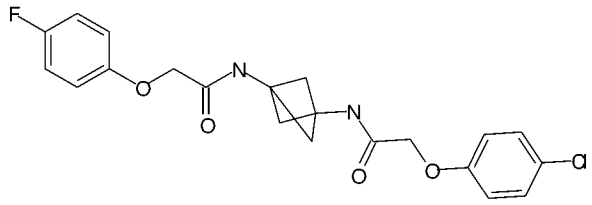
**1656370 實例19：Amanda Worthy 2-(4-氯苯氧基)-*N*-{3-[2-(3-氯苯氧基)乙醯胺基]二環-[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物118）**

【0363】使用描述於實例15中的方法，藉由用2-(3-氯苯氧基)乙酸（15.4 mg，0.0801 mmol）置換2-(*間甲苯氧基*)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.78 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.06 - 6.88 (m, 6H), 4.43 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 2.27 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 435.280 $(M+H)^+$。



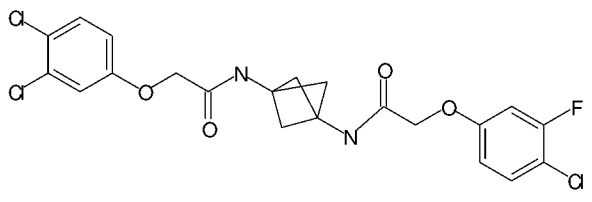
**1656371　實例20：Amanda Worthy 2-(4-氯苯氧基)-*N*-{3-[2-(3-氟苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物119）**

【0364】使用描述於實例15中的方法，藉由用2-(3-氟苯氧基)乙酸（14.1 mg，0.0801 mmol）置換2-(*間甲苯氧基*)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 3H), 4.43 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 2.27 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 419.280 $(M+H)^+$。

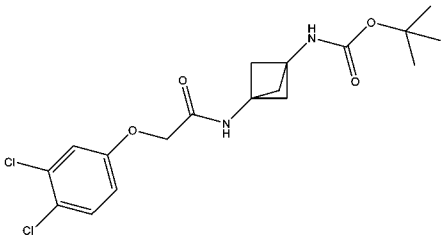


**1656372　實例21：Amanda Worthy 2-(4-氯苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙醯胺基]二環-[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物120）**

【0365】使用描述於實例15中的方法，藉由用2-(4-氟苯氧基)乙酸（14.1 mg，0.0801 mmol）置換2-(*間甲苯氧基*)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 7.02 - 6.92 (m, 4H), 4.40 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 2.26 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 419.260 $(M+H)^+$。

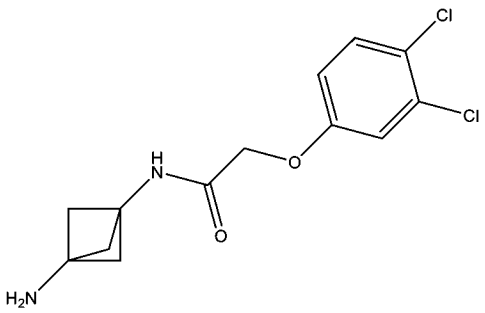


**1666284　實例22：Marina Pliushchev 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物121）**



*實例22A：(3-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯*

【0366】在環境溫度下，在氮氣下，向2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸（3.53 g，15.98 mmol）和(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯（Pharmablock，3.2 g，14.53 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（50 mL）中的溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（12.69 mL，72.6 mmol）和氟-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基甲脒六氟磷酸鹽（8.28 g，21.79 mmol）。將所得混合物攪拌，用水（300 mL）稀釋並用乙酸乙酯萃取（3 x 200 mL）。將該合併的有機層用鹽水（3 x 100 mL）洗滌，乾燥（$Na_2SO_4$），過濾，並在減壓下濃縮。將該殘餘物用甲基三級丁基醚（15 mL）處理，並在高真空下乾燥以提供4.2 g（72.3%）呈黃色固體的該標題化合物。MS (APCI) *m/z* 402 $(M+H)^+$。

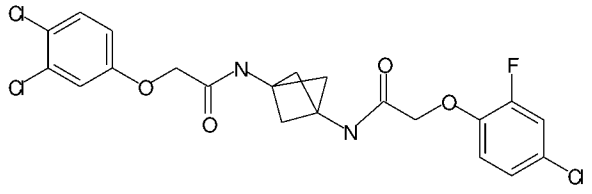


*實例22B：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺*

【0367】 在0°C下，向實例22A（5.5 g，13.57 mmol）在二氯甲烷（100 mL）的溶液中添加三氟乙酸（30 mL，389 mmol）。將該混合物在環境溫度下攪拌12小時。將該混合物在減壓下濃縮該殘餘物，並將殘餘物用水（300 mL）稀釋。將該水相用飽和的$NaHCO_3$調節至pH = 8，並且用二氯甲烷（4 x 150 mL）萃取。將合併的有機層乾燥（$Na_2SO_4$），過濾，並在減壓下濃縮，以提供4 g（87%）的呈灰白色固體的標題化合物。MS (APCI) *m/z* 302 $(M+H)^+$。

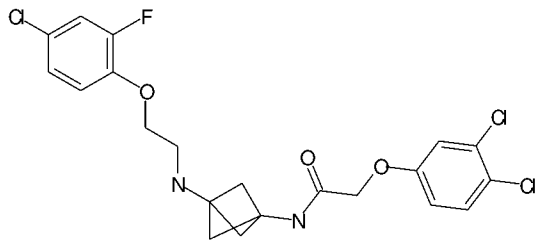
*實例22C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺*

【0368】 向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（0.033 g，0.161 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1 mL）的溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.064 mL，0.366 mmol）、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸酯（0.061 g，0.161 mmol）和實例22B（0.044 g，0.146 mmol）。將該反應混合物在室溫下攪拌18小時並且濃縮。HPLC純化（Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™柱250 mm × 21.2 mm，流速25 mL/分鐘，在緩衝液（在水中0.1%三氟乙酸）中10%-80%梯度的乙腈）來提供該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.72 (s, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 489 $(M+H)^+$。

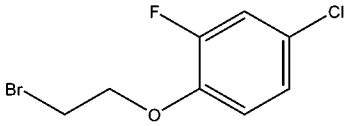


**1666285　實例23：Marina Pliushchev 2-(4-氯-2-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物122）**

【0369】使用在實例22C中描述的方法，藉由用2-(4-氯-2-氟苯氧基)乙酸（33 mg，0.161 mmol）置換2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.76 - 8.66 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.08 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 489 $(M+H)^+$。




**1666993　實例24：Marina Pliushchev *N*-(3-{[2-(4-氯-2-氟苯氧基)乙基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺（化合物123）**



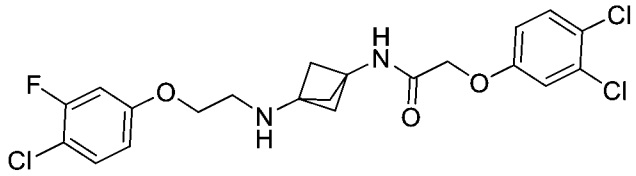

*實例24A：1-(2-溴乙氧基)-4-氯-2-氟苯*

【0370】用1,2-二溴乙烷（2.56 mL，24 mmol）處理4-氯-2-氟苯酚（0.88 g，6 mmol）和碳酸鉀（1.244 g，9 mmol）在乙腈（20 mL）的懸浮液，並且在90°C下攪拌2天。將該反應混合物濃縮，用水洗滌，並用二氯甲烷萃取兩次。將合併的有機萃取物乾燥（$Na_2SO_4$），過濾，並且

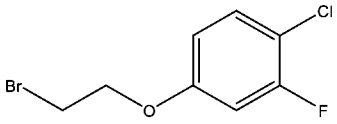
然後在減壓下濃縮，以提供該標題化合物。MS (APCI) *m/z* 254 $(M+H)^+$。

*實例24B：N-(3-{[2-(4-氯-2-氟苯氧基)乙基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺*

【0371】用碳酸鉀（0.051 g，0.37 mmol）處理實例24A（0.05 g，0.148 mmol）和實例22B（0.038 g，0.148 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1 mL）的懸浮液，並且在90°C下攪拌18小時。將該反應混合物濃縮，並且在HPLC（Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™柱 250 mm × 21.2 mm，流速25 mL/分鐘，在緩衝液（在水中0.1%三氟乙酸）中10%-80%梯度的乙腈）上進行純化以提供該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.89 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.27 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 475 $(M+H)^+$。




**1667312　實例25：Marina Pliushchev *N*-(3-{[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺（化合物124）**



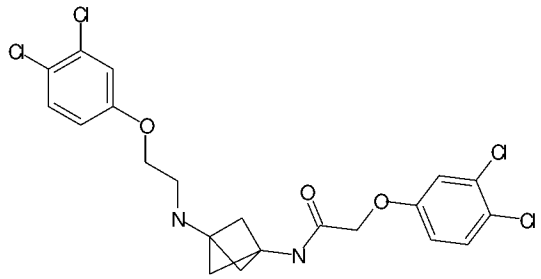

*實例25A：1-(2-溴乙氧基)-4-氯-3-氟苯*

【0372】使用實例24A中描述的方法，藉由用4-氯-3-氟苯酚（0.88 g，6 mmol）置換4-氯-2-氟苯酚來製備該標題化合物。MS (APCI) *m/z*

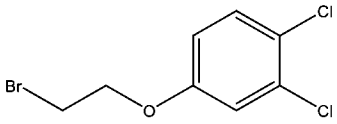
254 $(M+H)^+$。

*實例25B：N-(3-{[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺*

【0373】使用實例24B中描述的方法，藉由用1-(2-溴乙氧基)-4-氯-3-氟苯（0.05 g，0.148 mmol）置換1-(2-溴乙氧基)-4-氯-2-氟苯來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.91 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.26 (d, $J$ = 2.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, $J$ = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, $J$ = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.90 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.23 (t, $J$ = 4.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 475 $(M+H)^+$。



**1667313　實例26：Marina Pliushchev 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(3-{[2-(3,4-二氯苯氧基)乙基]胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物125）**



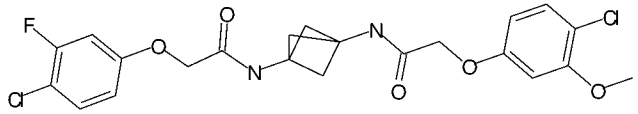
*實例26A：4-(2-溴乙氧基)-1,2-二氯苯*

【0374】使用實例24A中描述的方法，藉由用3,4-二氯苯酚（0.88 g，6 mmol）置換4-氯-2-氟苯酚來製備該標題化合物。MS (APCI) *m/z* 270 $(M+H)^+$。

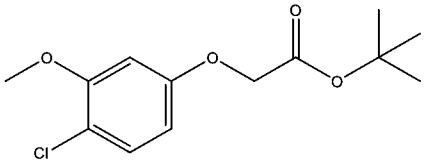
*實例26B：2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(3-{[2-(3,4-二氯苯氧基)乙基]胺*

*基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*

【0375】使用實例24B中描述的方法，藉由用4-(2-溴乙氧基)-1,2-二氯苯（0.05 g，0.148 mmol）置換1-(2-溴乙氧基)-4-氯-2-氟苯來製備標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.90 (s, 1H), 7.57 (dd, $J$ = 12.2, 8.9 Hz, 2H), 7.28 (dd, $J$ = 18.4, 2.9 Hz, 2H), 7.01 (ddd, $J$ = 18.0, 8.9, 2.9 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.24 (t, $J$ = 5.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H)；）。MS (APCI) $m/z$ 491 $(M+H)^+$。

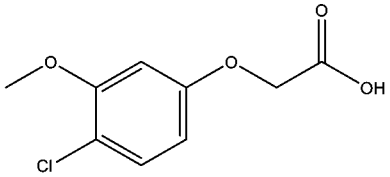


**1669140　實例27：Marina Pliushchev 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物126）**



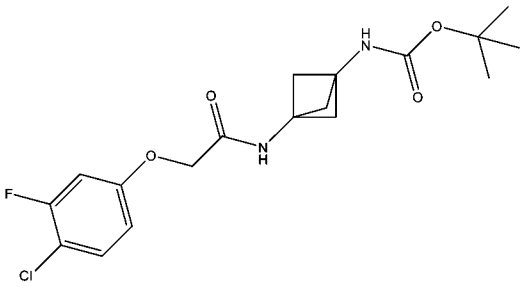
*實例27A：2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙酸三級丁酯*

【0376】用*2*-溴乙酸三級丁酯（1.024 mL，6.94 mmol）和碳酸鉀（1.743 g，12.61 mmol）處理4-氯-3-甲氧基苯酚（1 g，6.31 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（10 mL）的溶液，並且在65°C下加熱2小時。將該反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並且用水洗滌兩次。將該有機萃取物乾燥（$Na_2SO_4$），過濾，並且濃縮，以提供1.72 g（100%）的該標題化合物。MS (APCI) $m/z$ 273 $(M+H)^+$。



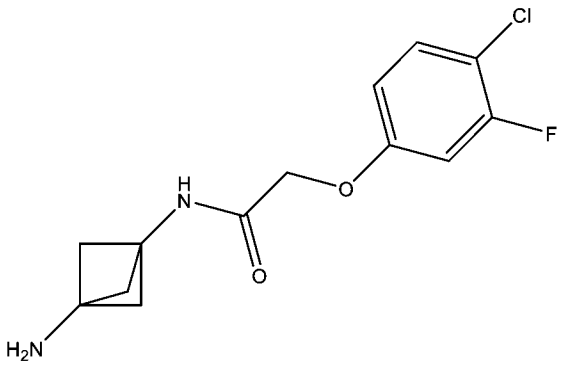
實例27B：2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙酸

【0377】用在二噁咄（8 mL）中的4 N HCl處理實例27A（1.72 g，6.31 mmol）在二噁咄（8 mL）的溶液，並且在25°C下攪拌4小時。將該反應混合物濃縮以提供該標題化合物（1.365 g，100%）。MS (APCI) *m/z* 173 $(M+H)^+$。



*實例27C：(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯*

【0378】在氮氣下，向2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（6.09 g，29.8 mmol）和三級丁基(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯（Pharmablock, 5.9 g，29.8 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（70 mL）的溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（15.59 mL，89 mmol）和2-(7-氮雜-1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯（16.97 g，44.6 mmol）。將所得的混合物在環境溫度下攪拌12小時，用水稀釋（300 mL），並且用乙酸乙酯（3 x 200 mL）萃取。將該合併的有機層用鹽水（3 x 100 mL）洗滌，乾燥（$Na_2SO_4$），過濾，並在減壓下濃縮。將該殘餘物用甲基三級丁基醚（15 mL）處理，並且將該生成的固體在高真空下乾燥以提供6.07 g（53%）呈白色固體的該標題化合物。MS (APCI) *m/z* 385 $(M+H)^+$。



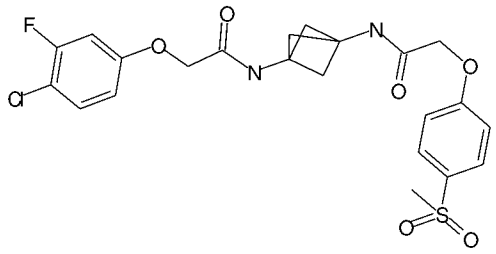
*實例27D：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺*

【0379】在0°C下，向實例27C（9 g，23.39 mmol）在二氯甲烷（100 mL）的溶液中添加三氟乙酸（30 mL，389 mmol）。將該混合物在環境溫度下攪拌12小時。將該混合物在減壓下濃縮該殘餘物，並將殘餘物用水（300 mL）稀釋。將該水相用$NaHCO_3$調節至pH = 8，並且然後用二氯甲烷（4 x 150 mL）萃取。將該合併的有機層乾燥（$Na_2SO_4$），並且在減壓下濃縮以提供6 g（90%）的呈白色固體的該標題化合物。MS (APCI) *m/z* 285 $(M+H)^+$

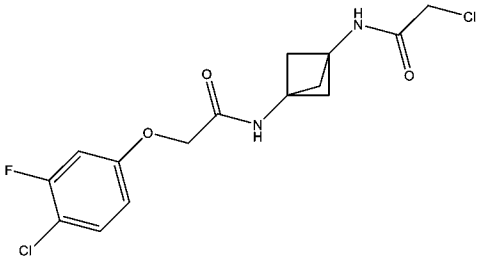
*實例27E：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺*

【0380】在氮氣下，向實例27B（0.037 g，0.171 mmol）和實例27D（0.05 g，0.156 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1 mL）的溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.07 mL，0.39 mmol）和2-(7-氮雜-1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯（0.065 g，0.171 mmol）。將該所得的混合物在環境溫度下攪拌12小時並且濃縮。將該殘餘物帶入甲醇（1 mL）/二甲基亞碸（1 mL），並且藉由過濾將該沈澱物收集。將該沈澱物用甲醇（2 mL）洗滌，並且在高真空下乾燥以提供呈白色固體的該標題化合物（0.02 g，27%）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.71 (s,

1H), 8.69 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.27 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 484 $(M+H)^+$。



**1673078　實例28：Marina Pliushchev 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[4-(甲烷磺醯基)-苯氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物127）**

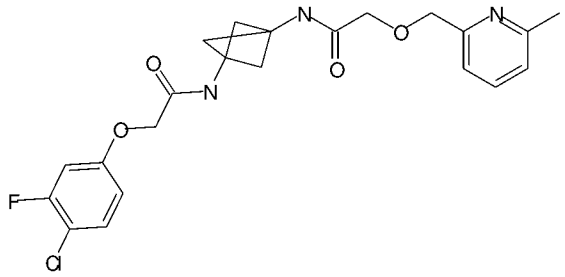


*實例28A：2-氯-N-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*

【0381】用碳酸鉀（1 g，7.24 mmol）處理實例27D（0.93 g，2.90 mmol）在四氫呋喃（5 mL）和水（5 mL）的溶液，將其冷卻至0°C，並且用2-氯乙醯氯（0.254 mL，3.19 mmol）處理。將該反應混合物在25°C下攪拌2小時並且過濾。將該沈澱物用水洗滌，並且在真空烘箱中乾燥以提供該標題化合物（0.853 g，82%）。MS (APCI) *m/z* 362 $(M+H)^+$。

*實例28B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[4-(甲烷磺醯基)苯氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*

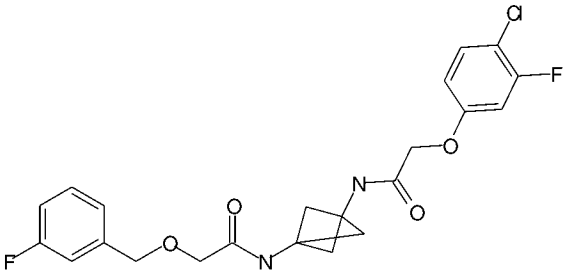
【0382】在140°C下，將實例28A（0.03 g，0.083 mmol）、4-(甲基磺醯基)苯酚（28.6 mg，0.166 mmol）、碳酸鉀（0.023 g，0.166 mmol）和碘化鉀（0.002 g，0.009 mmol）在乙腈（1 mL）的懸浮液在微波反應器（Personal Chemistry，300 W）烘箱中加熱45分鐘。將該反應混合物過濾，用乙腈洗滌，並且將該濾液濃縮。將該殘餘物在HPLC（Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™柱250 mm × 21.2 mm，流速25 mL/分鐘，在緩衝液（在水中0.1%三氟乙酸）中10%-80%梯度的乙腈）上進行純化，以提供0.021 g（51%）的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.27 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 498 $(M+H)^+$。



**1674172 實例29：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物128）**

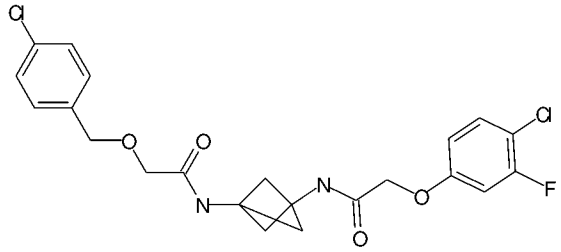
【0383】用氫化鈉（10 mg，0.36 mmol）處理(6-甲基吡啶-2-基)甲醇（39 mg，6.5當量，0.31 mmol）在二甲基甲醯胺（0.3 mL）的溶液並且將該混合物攪拌30分鐘。向該混合物中添加實例28A（18 mg，0.048 mmol）在二甲基甲醯胺（0.250 mL）的溶液。將該反應混合物攪拌1小

時，過濾，並且濃縮至乾燥。將該殘餘物溶解於1：1二甲基亞碸/甲醇中，並且藉由反相HPLC（2-偶合的C8 5 μm 100 Å柱，每個30 mm × 75 mm，流速50 mL/分鐘，在緩衝液（在水中0.1%三氟乙酸）中5%-90%梯度的乙腈）進行純化，以提供該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 22.4, 7.9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.26 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 448.3 $(M+H)^+$。



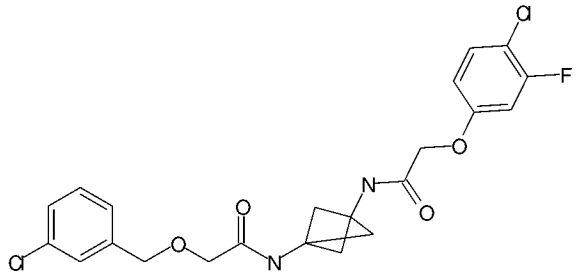

**1674176 實例30：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(3-氟苯基)甲氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物129）**

【0384】根據在實例29中描述的方法，用(3-氟苯基)甲醇（40 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 451.3 $(M+H)^+$。



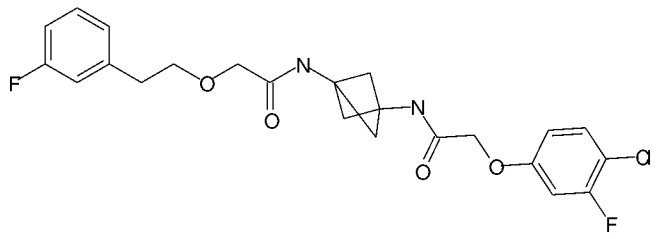
**1674179 實例31：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(4-氯苯基)甲氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物130）**

【0385】根據在實例29中描述的方法，用(4-氯苯基)甲醇（45 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 4H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 467.3 $(M+H)^+$。



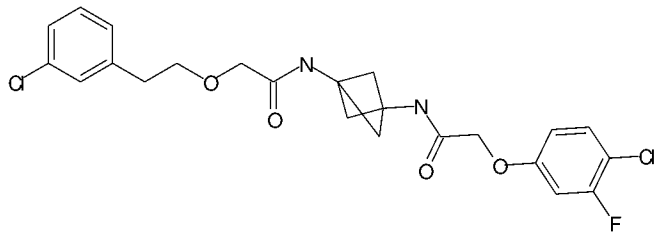
**1674180 實例32：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(3-氯苯基)甲氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物131）**

【0386】根據在實例29中描述的方法，用(3-氯苯基)甲醇（45 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.51 - 7.28 (m, 5H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 467.3 $(M+H)^+$。



**1674182 實例33：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[2-(3-氟苯基)乙氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物132）**

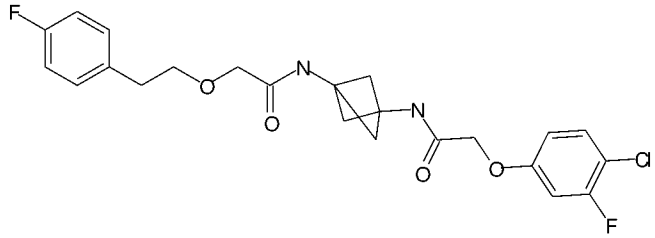
【0387】根據在實例29中描述的方法，用2-(3-氟苯基)乙醇（45 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 4H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.64 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 465.3 $(M+H)^+$。



**1674183 實例34：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[2-(3-氯苯基)乙氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物133）**

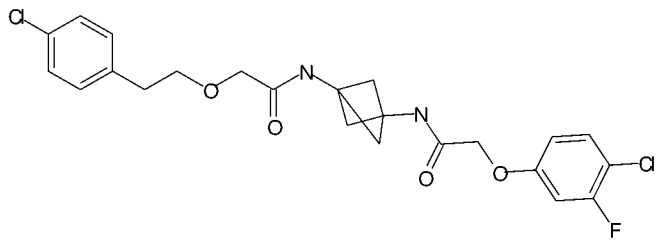
【0388】根據在實例29中描述的方法，用2-(3-氯苯基)乙醇（49 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.8, 2.9 Hz, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.64 (d, J = 6.7 Hz,

2H), 2.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 481.3 $(M+H)^+$。



**1674184 實例35：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[2-(4-氟苯基)乙氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物134）**

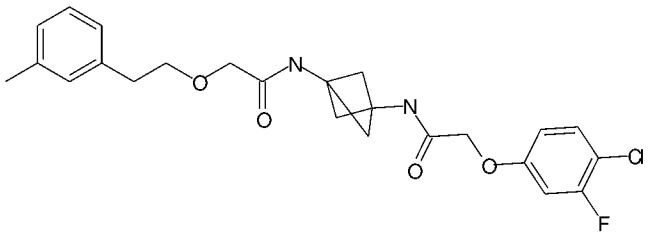
【0389】根據在實例29中描述的方法，用2-(4-氟苯基)乙醇（44 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 465.3 $(M+H)^+$。



**1674185 實例36：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[2-(4-氯苯基)乙氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物135）**

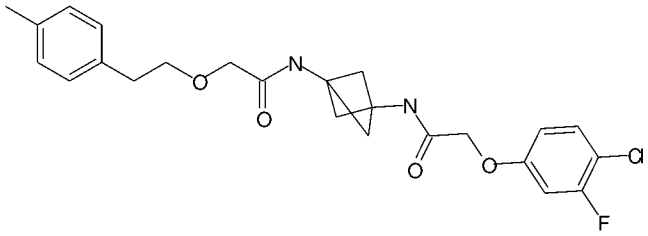
【0390】根據在實例29中描述的方法，用2-(4-氯苯基)乙醇（49 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J =

2.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 481.3 $(M+H)^+$。



**1674187 實例37：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[2-(3-甲基苯基)乙氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物136）**

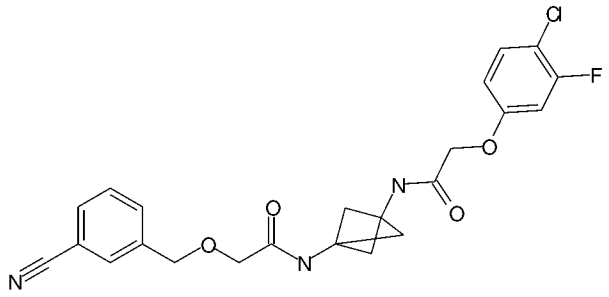
【0391】根據在實例29中描述的方法，用2-(*間甲苯基*)乙醇（43 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 4H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.21 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 461.3 $(M+H)^+$。



**1674188 實例38：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[2-(4-甲基苯基)乙氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物137）**

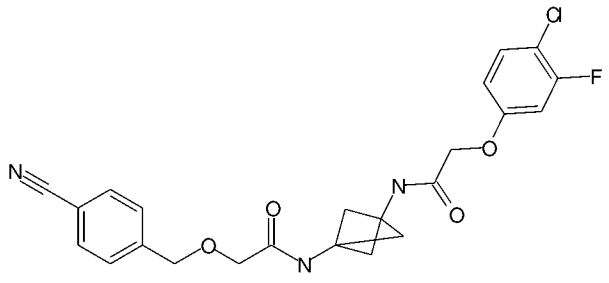
【0392】根據在實例29中描述的方法，用2-(*對甲苯基*)乙醇（43 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H

NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 4H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.20 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 461.3 $(M+H)^+$。



**1674189 實例39：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(3-氰基苯基)甲氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物138）**

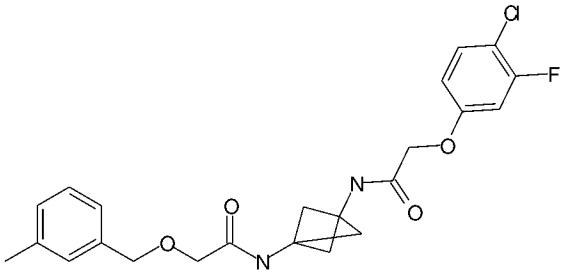
【0393】根據在實例29中描述的方法，用3-(羥基甲基)苄腈（42 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.82 (td, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.57 (td, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 458.3 $(M+H)^+$。



**1674190 實例40：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-**

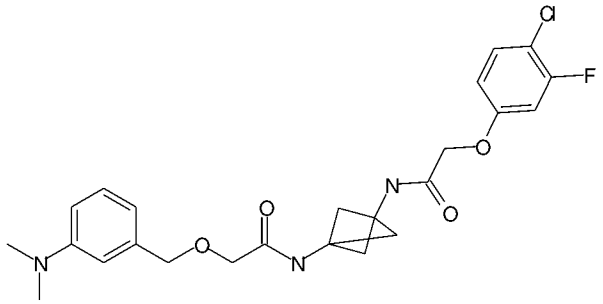
**[(4-氰基苯基)甲氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物139）**

【0394】根據在實例29中描述的方法，用4-(羥基甲基)苄腈（42 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.57 (h, J = 1.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 458.3 $(M+H)^+$。



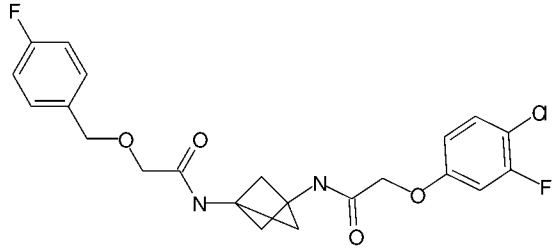

**1674191 實例41：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(3-甲基苯基)甲氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物140)**

【0395】根據在實例29中描述的方法，用間甲苯基甲醇（38 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 7.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.29 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.24 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 447.3 $(M+H)^+$。



**1674956 實例42：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[3-(二甲基胺基)苯基]甲氧基}-)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物141）**

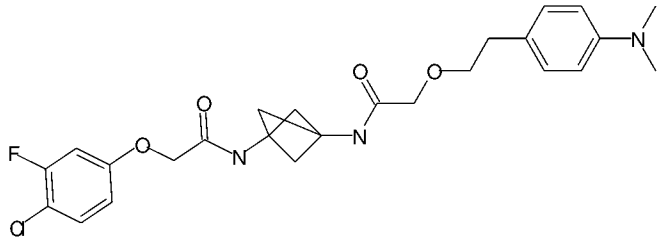
【0396】根據在實例29中描述的方法，用(3-(二甲基胺基)苯基)甲醇（47 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.71 - 6.59 (m, 3H), 4.45 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.24 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 476.3 $(M+H)^+$。



**1674957 實例43：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(4-氟苯基)甲氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物142）**

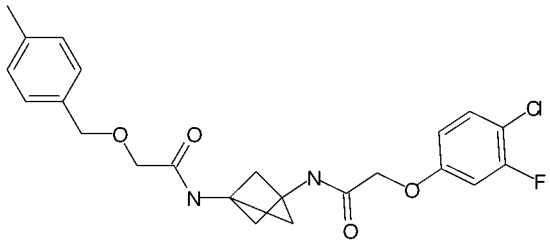
【0397】根據在實例29中描述的方法，用(4-氟苯基)甲醇（40 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd,

J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.25 (s, 6H；）。MS (APCI+) *m/z* 451.2 $(M+H)^+$。



**1674958 實例44：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{2-[4-(二甲基胺基)苯基]乙氧基}-乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物143）**

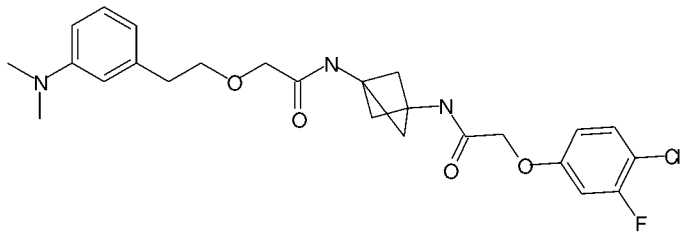
【0398】根據在實例29中描述的方法，用2-(4-(二甲基胺基)苯基)乙醇（52 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 3H), 6.85 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.64 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.71 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 490.3 $(M+H)^+$。



**1674959 實例45：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(4-甲基苯基)甲氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物144）**

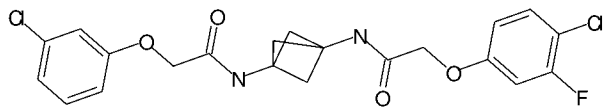
【0399】根據在實例29中描述的方法，用*對甲苯基*甲醇（39 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m,

1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 4.46 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 447.2 $(M+H)^+$。



**1674960 實例46：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{2-[3-(二甲基胺基)苯基]乙氧基}-乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物145）**

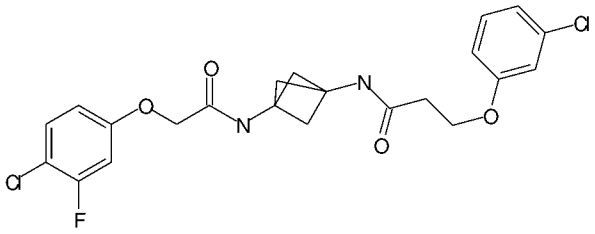
【0400】根據在實例29中描述的方法，用2-(3-(二甲基胺基)苯基)乙醇（52 mg，0.31 mmol）置換(6-甲基吡啶-2-基)甲醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.62 - 6.49 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 490.3 $(M+H)^+$。



**1676236 實例47：Marina Pliushchev 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(3-氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物146）**

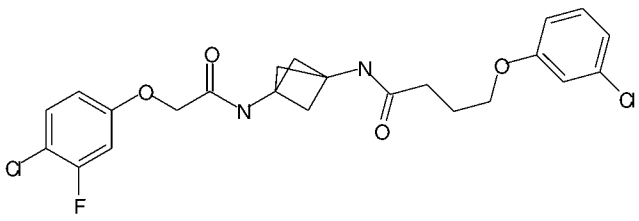
【0401】使用在實例27E中描述的方法，藉由用2-(3-氯苯氧基)乙酸（0.022 g，0.1 mmol）置換實例27B來製備該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9

Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 7.9, 2.0, 0.9 Hz, 2H), 6.93 (ddd, *J* = 8.3, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 454.3 $(M+H)^+$。



**1676237 實例48：Marina Pliushchev *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(3-氯苯氧基)丙醯胺（化合物147）**

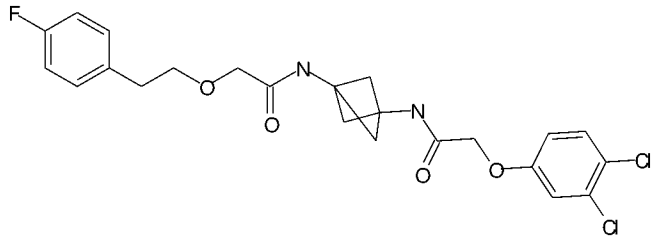
【0402】使用在實例27E中描述的方法，藉由用3-(3-氯苯氧基)丙酸（0.024 g，0.1 mmol）置換實例27B來製備該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.87 (dddd, J = 23.3, 9.0, 2.6, 1.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 468.3 $(M+H)^+$。



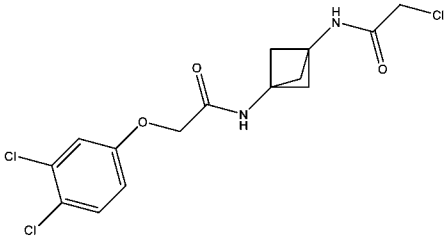
**1676238 實例49：Marina Pliushchev *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(3-氯苯氧基)丁醯胺（化合物148）**

【0403】使用在實例27E中描述的方法，藉由用4-(3-氯苯氧基)丁酸（0.028 g，0.1 mmol）置換實例27B來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9

Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。MS (APCI) *m/z* 482.3 $(M+H)^+$。



**1676306 實例50：Anurupa Shrestha 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(3-{2-[2-(4-氟苯基)乙氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物149）**



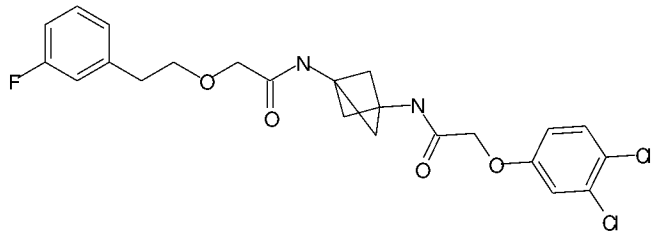
*實例50A：2-氯-N-(3-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*

【0404】使用描述於實例28A的方法，藉由用實例22B（1.118 g，3.31 mmol）置換實例27D來製備該標題化合物，以提供該標題化合物。

*實例50B*

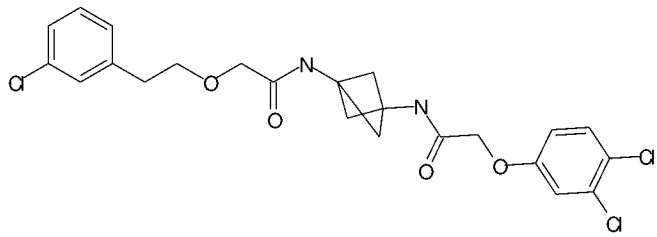
【0405】用氫化鈉（18 mg，0.71 mmol）處理2-(4-氟苯基)乙醇（54 mg，0.39 mmol）在二甲基甲醯胺（0.3 mL）的溶液，並且攪拌30分鐘。向該混合物中添加實例50A（22.5 mg，0.060 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.250 mL）的溶液。將該反應混合物攪拌1小時，過濾，並且濃縮至乾燥。將該殘餘物溶解於1：1二甲基亞碸/甲醇中，並且藉由反相

HPLC（2-偶合的C8 5 μm 100 Å柱，每個30 mm × 75 mm，流速50 mL/分鐘，在緩衝液（在水中0.1%三氟乙酸）中5%-90%梯度的乙腈）進行純化，以提供該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 11.2, 2.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.63 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 481.2 $(M+H)^+$。



**1676307　實例51：Anurupa Shrestha 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(3-{2-[2-(3-氟苯基)乙氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物150）**

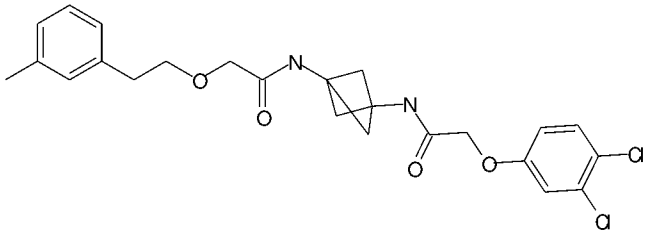
【0406】根據在實例50B中描述的方法，用2-(3-氟苯基）乙醇（54 mg，0.39 mmol）置換2-(4-氟苯基）乙醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.07 - 6.96 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 481.2 $(M+H)^+$。



**1676308　實例52：Anurupa Shrestha 2-[2-(3-氯苯基)乙氧基]-*N*-**

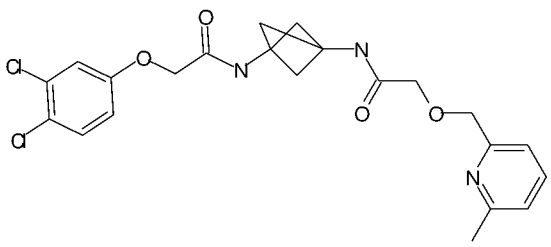
**{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物151）**

【0407】根據在實例50B中描述的方法，用2-(3-氯苯基）乙醇（60 mg，0.39 mmol）置換2-(4-氟苯基）乙醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 497.1(M+H)$^+$。



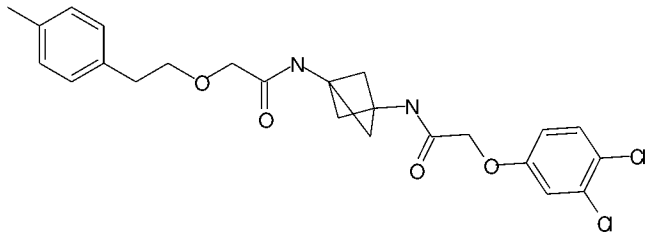
**1676309　實例53：Anurupa Shrestha 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(3-{2-[2-(3-甲基苯基)乙氧基]-乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物152）**

【0408】根據在實例50B中描述的方法，用2-(*間甲苯基*)乙醇（52 mg，0.39 mmol）置換2-(4-氟苯基)乙醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 477.2 (M+H)$^+$。



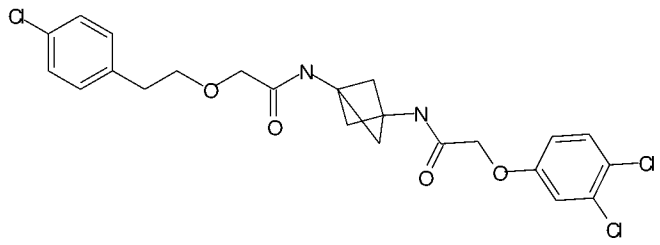
**1676310 實例54：Anurupa Shrestha 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物153）**

【0409】根據在實例50B中描述的方法，用(6-甲基吡啶-2-基)甲醇（47 mg，0.39 mmol）置換2-(4-氟苯基)乙醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.27 (s, 7H)。MS (APCI+) *m/z* 464.2 $(M+H)^+$。



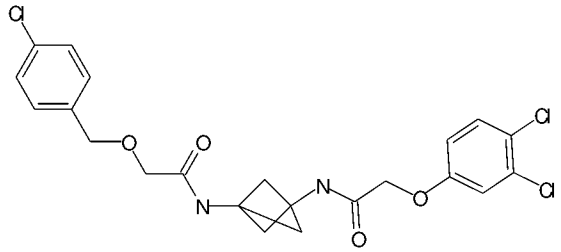
**1676311 實例55：Anurupa Shrestha 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(3-{2-[2-(4-甲基苯基)乙氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物154）**

【0410】根據在實例50B中描述的方法，用2-(*對甲苯基*)乙醇（53 mg，0.39 mmol）置換2-(4-氟苯基)乙醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.54 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 4H), 6.98 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 477.3 $(M+H)^+$。



**1676314　實例56：Anurupa Shrestha 2-[2-(4-氯苯基)乙氧基]-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環-[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物155）**

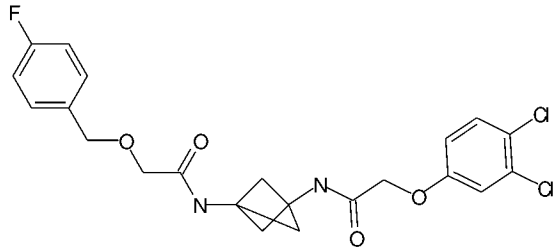
【0411】根據在實例50B中描述的方法，用2-(4-氯苯基）乙醇（61 mg，0.39 mmol）置換2-(4-氟苯基）乙醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 497.1 $(M+H)^+$。



**1676316　實例57：Anurupa Shrestha 2-[(4-氯苯基)甲氧基]-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物156）**

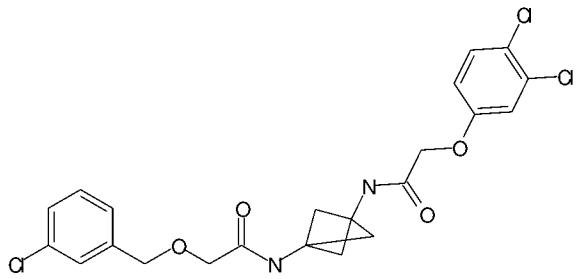
【0412】根據在實例50B中描述的方法，用(4-氯苯基)甲醇（55 mg，0.39 mmol）置換2-(4-氟苯基)乙醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J =

16.5 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 483.2 $(M+H)^+$。



**1676317 實例58：Anurupa Shrestha 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(3-{2-[(4-氟苯基)甲氧基]乙醯胺基}-二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物157）**

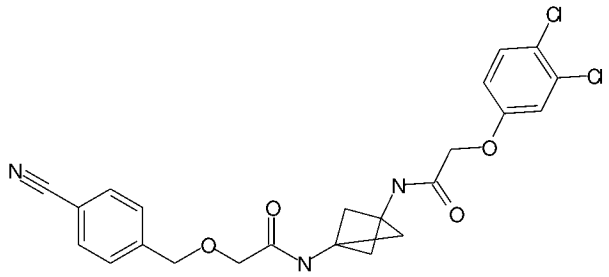
【0413】根據在實例50B中描述的方法，用(4-氟苯基)甲醇（49 mg，0.39 mmol）置換2-(4-氟苯基)乙醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 467.2 $(M+H)^+$。



**1676318 實例59：Anurupa Shrestha 2-[(3-氯苯基)甲氧基]-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物158）**

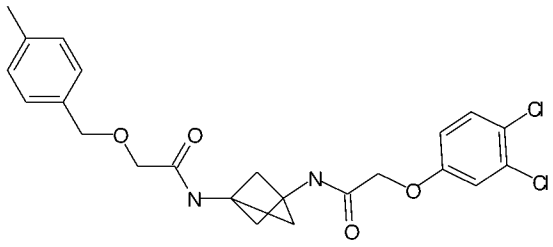
【0414】根據在實例50B中描述的方法，用(4-氯苯基)甲醇（55 mg，0.39 mmol）置換2-(3-氟苯基)乙醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR

(400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.54 (s, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 3H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 483.1 $(M+H)^+$。



**1676320　實例60：Anurupa Shrestha 2-[(4-氰基苯基)甲氧基]-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物159）**

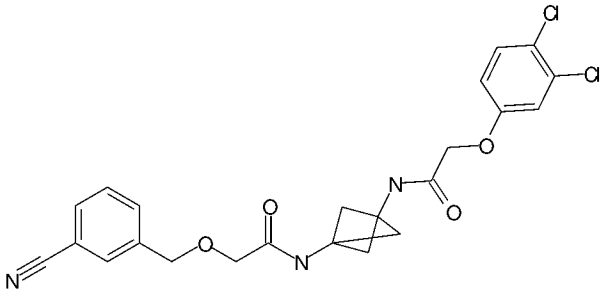
【0415】根據在實例50B中描述的方法，用4-(羥基甲基)苄腈（52 mg，0.39 mmol）置換2-(4-氟苯基)乙醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.65 - 7.50 (m, 3H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 474.2 $(M+H)^+$。



**1676321　實例61：Anurupa Shrestha 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(3-{2-[(4-甲基苯基)甲氧基]-乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物160）**

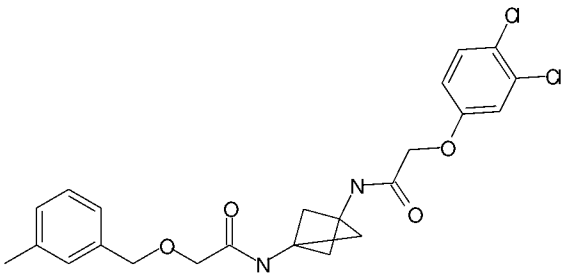
【0416】根據在實例50B中描述的方法，用*對甲苯基*甲醇（47

mg，0.39 mmol）置換2-(4-氟苯基)乙醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 5.5, 2.5 Hz, 3H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 463.2 $(M+H)^+$。



**1676322　實例62：Anurupa Shrestha 2-[(3-氰基苯基)甲氧基]-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物161）**

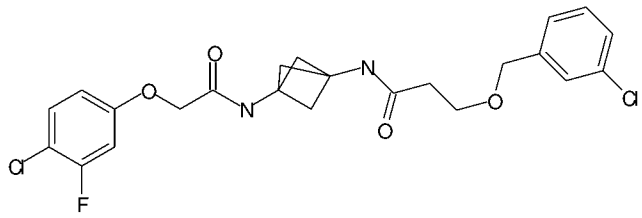
【0417】根據在實例50B中描述的方法，用4-(羥基甲基)苄腈（52 mg，0.39 mmol）置換2-(3-氟苯基)乙醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 474.2 $(M+H)^+$。



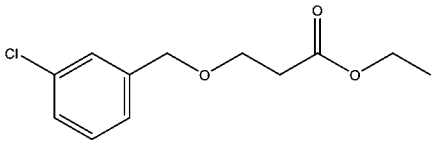
**1676323　實例63：Anurupa Shrestha 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(3-{2-**

**[(3-甲基苯基)甲氧基]-乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物162）**

【0418】根據在實例50B中描述的方法，用*間甲苯基*甲醇（47 mg，0.39 mmol）置換2-(4-氟苯基)乙醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 14.7, 6.7 Hz, 3H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 3.82 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 463.2 $(M+H)^+$。



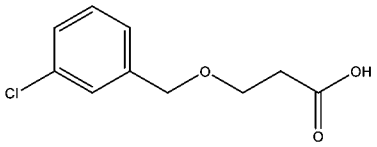
**1676868 實例64：Marina Pliushchev *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-[(3-氯苯基)甲氧基]丙醯胺（化合物163）**



*實例64A：乙基3-((3-氯苄基)氧基)丙酸酯*

【0419】將(3-氯苯基)甲醇（1 g，7.01 mmol）在四氫呋喃（20 mL）的溶液在冰浴中冷卻，並且用氫化鈉（0.365 g，9.12 mmol）處理，在0°C下攪拌1小時後，添加3-溴代丙酸乙酯（1.021 mL，9.12 mmol）。將該反應混合物在25°C下攪拌30分鐘，用水性飽和的氯化銨溶液淬滅，並且用乙酸乙酯萃取。將該有機層用鹽水（3 x 300 mL）洗滌，乾燥（$Na_2SO_4$），過濾，並在減壓下濃縮。將該殘餘物經由柱層析法在

具有在庚烷中0-30%乙酸乙酯的矽膠上進行純化，以提供呈白色固體的該標題化合物。

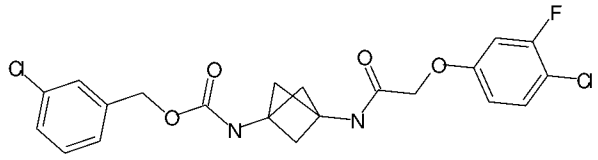


*實例64B：3-((3-氯苄基)氧基)丙酸*

【0420】用氫氧化鈉（10.51 mL，10.51 mmol）處理實例64A（0.51 g，2.101 mmol）在四氫呋喃（7 mL）的溶液，並且在25°C下攪拌18小時。將該反應混合物用6 N水性HCl中和。將該沈澱物用水洗滌，並且在真空烘箱中乾燥以提供該標題化合物（0.408 g，90%）。

*實例64C：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-[(3-氯苯基)甲氧基]丙醯胺*

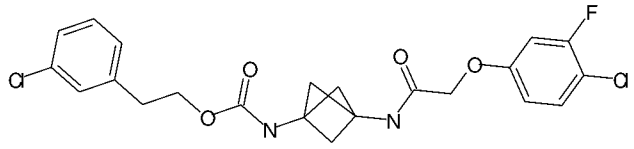
【0421】使用在實例27E中描述的方法，藉由用實例64B（0.032 g，0.1 mmol）置換實例27B來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 482 $(M+H)^+$。



**1676869 實例65：Marina Pliushchev (3-氯苯基)甲基 {3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)-乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸酯（化合物164）**

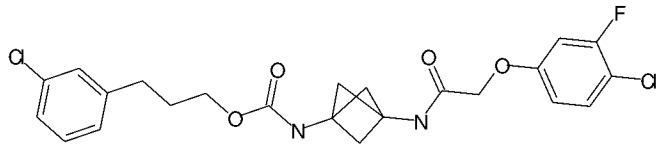
【0422】向雙(三氯甲基)碳酸酯（0.102 g，0.342 mmol）在四氫呋

喃（3 mL）的溶液中添加實例27D（0.1 g，0.311 mmol），並且攪拌15分鐘。向(3-氯苯基)甲醇（71.3 mg，0.500 mmol）中添加該上述溶液（1 mL）。將該反應混合物在25°C下攪拌72小時，濃縮，並且經由HPLC（Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™柱250 mm × 21.2 mm，流速25 mL/分鐘，在緩衝液（在水中0.1%三氟乙酸）中10%-80%梯度的乙腈）進行純化，以提供該標題化合物（0.027 g，59%）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.31 (dd, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.18 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 454 $(M+H)^+$。



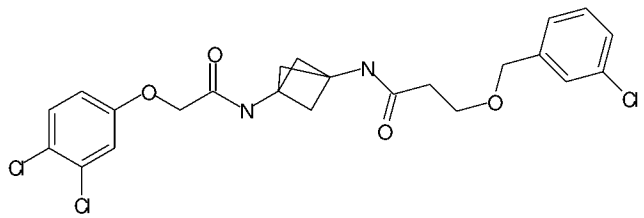
**1676870 實例66：Marina Pliushchev 2-(3-氯苯基)乙基{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)-乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸酯（化合物165）**

【0423】使用在實例65中描述的方法，藉由用2-(3-氯苯基)乙-1-醇（0.078 g，0.5 mmol）置換(3-氯苯基)甲醇來製備該標題化合物（0.029 g，61%）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.15 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 468 $(M+H)^+$。



**1676871 實例67：Marina Pliushchev 3-(3-氯苯基)丙基{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸酯（化合物166）**

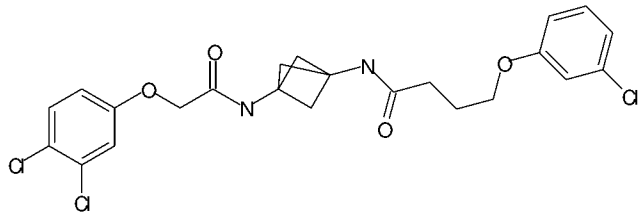
【0424】使用在實例65中描述的方法，藉由用3-(3-氯苯基)丙-1-醇（0.085 g，0.5 mmol）置換(3-氯苯基)甲醇來製備該標題化合物（0.031 g，65%）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.17 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.84 (s, 2H)。MS (APCI) *m/z* 482 $(M+H)^+$。



**1677012 實例68：Marina Pliushchev 3-[(3-氯苯基)甲氧基]-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}丙醯胺（化合物167）**

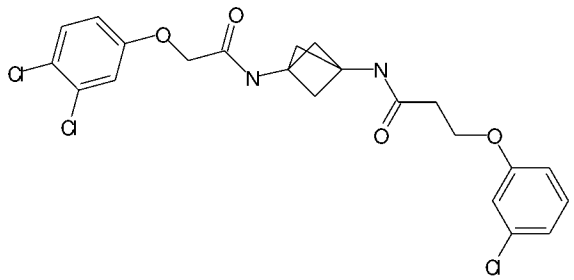
【0425】向實例64B（9 mg，0.042 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.3 mL）的溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.017 mL，0.0.096 mmol）、1-[雙(二甲基胺基）亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（16 mg，0.042 mmol）和實例22B（13 mg，0.039 mmol）。將該反應物在室溫下攪拌18小時。將該粗反應物經由HPLC（Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™柱250 mm × 21.2 mm，流速25 mL/分鐘，在緩衝液（在水中0.1%三氟乙酸）中10%-80%梯

度的乙腈）進行純化，以提供該標題化合物（14.2 mg，74%）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 499 $(M+H)^+$。



**1677013 實例69：Marina Pliushchev 4-(3-氯苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}丁醯胺（化合物168）**

【0426】使用在實例68中描述的方法，藉由用4-(3-氯苯氧基)丁酸（0.009 g，0.042 mmol）置換實例64B來製備該標題化合物，以提供該標題化合物（14.3 mg，75%）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 6.95 - 6.84 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H)。MS (APCI) *m/z* 499 $(M+H)^+$。

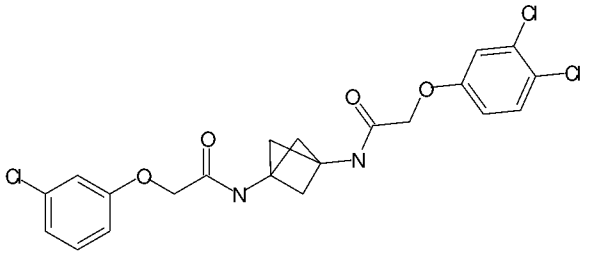


**1677014 實例70：Marina Pliushchev 3-(3-氯苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環-[1.1.1]戊烷-1-基}丙醯胺（化合物169）**

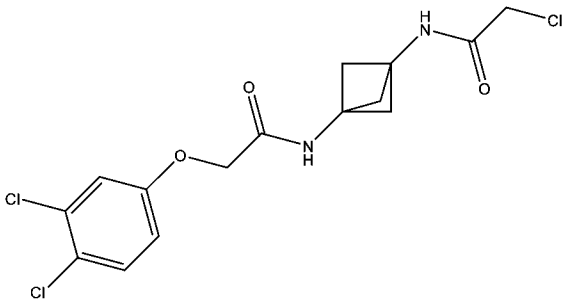
【0427】 使用在實例68中描述的方法，藉由用3-(3-氯苯氧基)丙酸（0.008 g，0.042 mmol）置換實例64B來製備該標題化合物，以提供該標題化合物（14.2 mg，76%）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 3H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H)；）。MS (APCI) *m/z* 485 $(M+H)^+$。

**1677084 實例71：Anurupa Shrestha 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-[3-(2-{2-[3-(二甲基胺基)苯基]乙氧基}-乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物170）**

【0428】 根據在實例50B中描述的方法，用2-(3-(二甲基胺基)苯基)乙醇（63 mg，0.39 mmol）置換2-(4-氟苯基)乙醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.63 - 6.51 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.64 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (APCI+) *m/z* 506.3 $(M+H)^+$。



**1677220 實例72：Marina Pliushchev 2-(3-氯苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物171）**

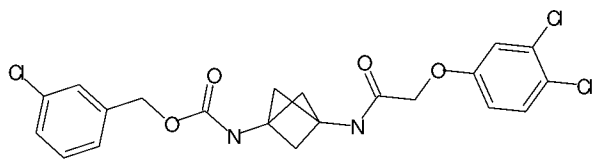


*實例72A：2-氯-N-(3-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*

【0429】使用描述於實例28A的方法，藉由用實例22B（1.118 g，3.31 mmol）置換實例27D來製備該標題化合物，以提供該標題化合物。

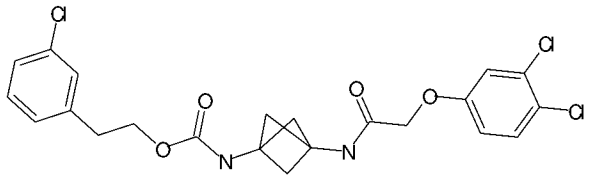
實例72：2-(3-氯苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺

【0430】向3-氯苯酚（0.021 mL，0.200 mmol）和碳酸鉀（27.6 mg，0.200 mmol）中添加實例72A（37.8 mg，0.1 mmol）在乙腈（1 mL）溶液。將該反應混合物在80°C下攪拌2小時，濃縮，並且經由HPLC（Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™柱250 mm × 21.2 mm，流速25 mL/分鐘，在緩衝液（在水中0.1%三氟乙酸）中10%-80%梯度的乙腈）進行純化，以提供該標題化合物（0.033 g，70%）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 7.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 8.4, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 471 $(M+H)^+$。



**1677401 實例73：Marina Pliushchev (3-氯苯基)甲基{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸酯（化合物172）**

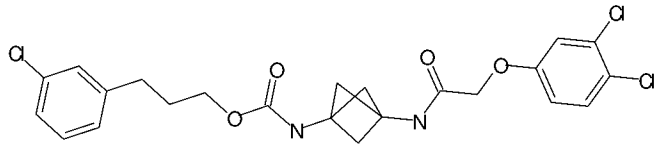
【0431】向雙(三氯甲基)碳酸酯（0.097 g，0.326 mmol）在四氫呋喃（1 mL）的溶液中添加實例22B（0.1 g，0.296 mmol），並且攪拌15分鐘。向(3-氯苯基)甲醇（0.052 g，0.368 mmol）中添加該溶液（0.25 mL）。將該反應混合物在25°C下攪拌18小時，濃縮，並且經由HPLC（Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™柱250 mm × 21.2 mm，流速25 mL/分鐘，在緩衝液（在水中0.1%三氟乙酸）中10%-80%梯度的乙腈）進行純化，以提供該標題化合物（0.016 g，45%）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.18 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 471 $(M+H)^+$。



**1677402 實例74：Marina Pliushchev 2-(3-氯苯基)乙基 {3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸酯（化合物173）**

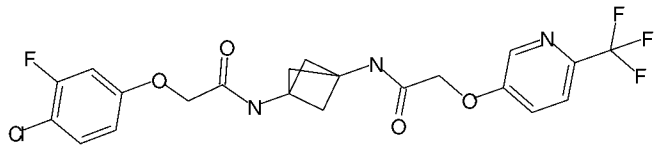
【0432】使用在實例73中描述的方法，藉由用2-(3-氯苯基)乙-1-醇（0.058 g，0.386 mmol）置換(3-氯苯基)甲醇來製備該標題化合物（0.019 g，53%）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (ddd, *J* = 8.1, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.85

(s, 2H), 2.13 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 485 $(M+H)^+$。

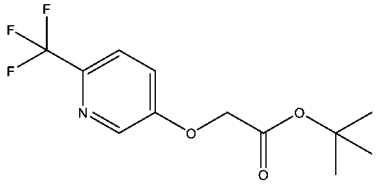


**1677403　實例75：Marina Pliushchev 3-(3-氯苯基)丙基{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸酯（化合物174）**

【0433】使用在實例73中描述的方法，藉由用3-(3-氯苯基)丙-1-醇（0.063 g，0.386 mmol）置換(3-氯苯基)甲醇來製備該標題化合物（0.0195 g，53%）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.70 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.84 (s, 2H)。MS (APCI) *m/z* 499 $(M+H)^+$。

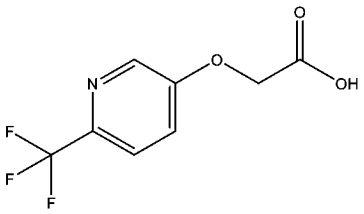


**1669139　實例76：Marina Pliushchev 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物175）**



*實例76A：2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸三級丁酯*

【0434】根據在實例27A中描述的方法，用6-(三氟甲基)吡啶-3-醇（0.8 g，4.91 mmol）置換4-氯-3-甲氧基苯酚來製備該標題化合物。MS (APCI) *m/z* 278 $(M+H)^+$。

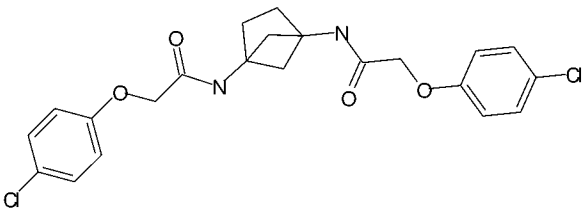


*實例76B：2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸*

【0435】根據在實例27B中描述的方法，用實例76A（1.32 g，4.76 mmol）置換2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙酸*三級丁酯*來製備該標題化合物。MS (APCI) *m/z* 222 $(M+H)^+$。

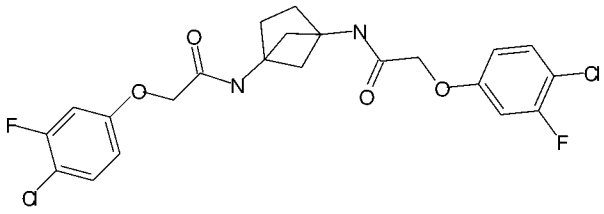
*實例76C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺*

【0436】向實例76B（7.57 g，34.2 mmol）和實例27D（8.85 g，31.1 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（100 mL）的溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（13.59 mL，78.0 mmol）和2-(7-氮雜-1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯（13.02 g，34.20 mmol）。將該反應混合物在25°C下攪拌2小時。將該混合物用水稀釋（500 mL），並且將該所得的混合物用乙酸乙酯（3 x 400 mL）萃取。將該合併的有機層用鹽水（3 x 100 mL）洗滌，乾燥（$Na_2SO_4$），過濾，並在減壓下濃縮。將該殘餘物帶入二氯甲烷（200 mL），加熱至回流以溶解所有固體，並且在25°C下保持18小時以形成固體。藉由過濾將該固體收集，並且用少量的二氯甲烷洗滌，以提供該標題化合物（9.33 g，61.4%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 489 $(M+H)^+$。



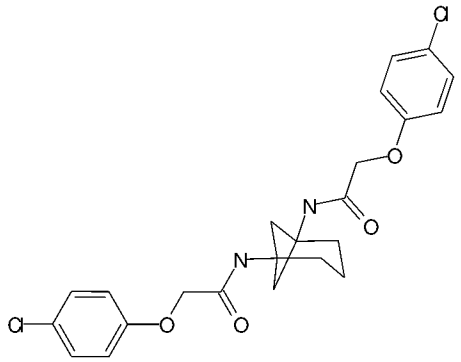
**1669589　實例77：Lei Shi*N*,*N*'-(二環[2.1.1]己烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺]（化合物176）**

【0437】向三氟乙酸（1 mL，12.98 mmol）中添加苄基(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸酯鹽酸鹽（MacroChem，30 mg，0.106 mmol），並且在80°C下攪拌90分鐘。將反應混合物冷卻至環境溫度，並且在真空中濃縮。向該所得殘餘物中按順序添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2.1 mL）、三乙胺（0.104 mL，0.743 mmol）、4-氯苯氧基乙酸（奧德里奇公司（Aldrich），50 mg，0.265 mmol）和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（121 mg，0.318 mmol，HATU）。然後將該反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，將所得溶液經由玻璃超細纖維玻璃料過濾並經由製備型HPLC[沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 x 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中20%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出標題化合物（33 mg，0.073 mmol，68%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 4H), 7.00 - 6.94 (m, 4H), 4.43 (s, 4H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 6H)。MS (APCI) *m/z* 449 $(M+H)^+$。



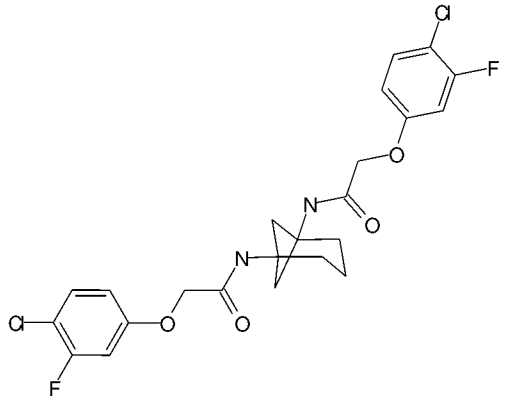
**1669590 實例78 Lei Shi：*N*,*N*'-(二環[2.1.1]己烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物177）**

【0438】 如在實例77中的描述，用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（可商購自Aldlab Chemicals）取代4-氯苯氧基乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.48 (s, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 4.48 (s, 4H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 6H)。MS (APCI) *m/z* 485 $(M+H)^+$。



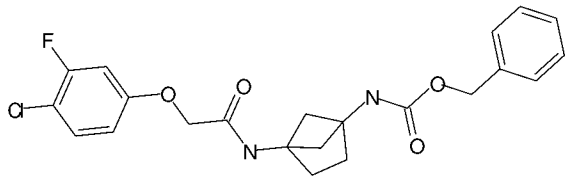

**1669591 實例79：Lei Shi *N*,*N*'-(二環[3.1.1]庚烷-1,5-二基)雙[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺]（化合物178）**

【0439】 如在實例77中的描述，用苄基(5-胺基二環[3.1.1]庚-1-基)胺基甲酸酯鹽酸鹽（可商購自Curpys）取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄基酯鹽酸鹽來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.22 (s, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 4H), 7.00 - 6.92 (m, 4H), 4.40 (s, 4H), 2.20 - 2.12 (m, 4H), 1.78 (dd, J = 25.2, 6.9 Hz, 6H)。MS (APCI) *m/z* 463 $(M+H)^+$。



**1669592 實例80：Lei Shi *N*,*N*'-(二環[3.1.1]庚烷-1,5-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物179）**

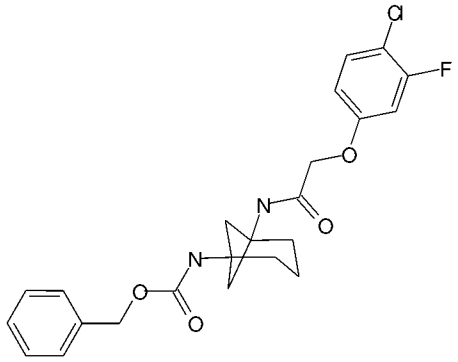
【0440】 如在實例77中的描述，用苄基(5-胺基二環[3.1.1]庚-1-基)胺基甲酸酯鹽酸鹽（可商購自Curpys）取代苄基(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸酯鹽酸鹽，並且用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（可商購自Aldlab Chemicals）取代4-氯苯氧基乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.25 (s, 2H), 7.48 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 4H), 1.87 - 1.68 (m, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 463 $(M+H)^+$。



**1670593 實例81：Lei Shi 苄基{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}胺基甲酸酯（化合物180）**

【0441】 向苄基 (4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸酯鹽酸鹽（MacroChem，0.28 g，0.99 mmol）和2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（Aldlab Chemicals，0.223 g，1.09 mmol）的混合物中按順序添加*N*,*N*-

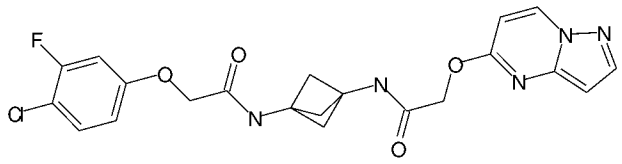
二甲基甲醯胺（9.9 mL）、三乙胺（0.97 mL，6.93 mmol）和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸酯（0.489 g，1.29 mmol，HATU）。然後將該反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。將所得溶液經由玻璃超細纖維玻璃料過濾並經由製備型HPLC[沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 x 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）20%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出標題化合物（0.36 g，0.83 mmol，84%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.83 - 1.65 (m, 6H)。MS (DCI) *m/z* 450 $(M+NH_4)^+$。



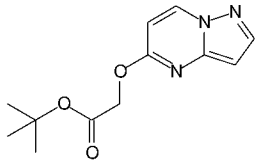
**1670594 實例82：Lei Shi 苄基{5-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[3.1.1]庚-1-基}胺基甲酸酯（化合物181）**

【0442】 如在實例81中的描述，用苄基(5-胺基二環[3.1.1]庚-1-基)胺基甲酸酯鹽酸鹽（可商購自Curpys）取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄基酯鹽酸鹽來製備該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 7.05

(dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 6H)。MS (DCI) *m/z* 464 $(M+NH_4)^+$。

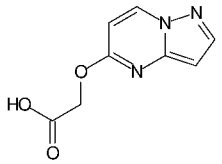


**1671167　實例83：Lei Shi 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物182）**



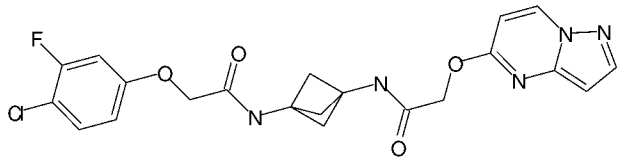
*實例83A：Lei Shi 2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氧基)乙酸三級丁酯*

【0443】向吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-醇（Ark Pharm，0.25 g，1.85 mmol）和溴乙酸三級丁酯（Combi-Blocks，0.41 mL，2.78 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（5.0 mL）的溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鉀（奧德里奇公司（Aldrich），在四氫呋喃中1.0 M溶液，3.33 mL）。在環境溫度下攪拌10分鐘後，添加30克的矽膠，並且將所得的懸浮液在減壓下濃縮為自由流動粉末，並且將該粉末經快速層析法（$SiO_2$，在庚烷中25%-100%乙酸乙酯）之間純化，以給出該標題化合物（0.26 g，1.04 mmol，56%產率）。MS ($ESI^+$) *m/z* 250 $(M+H)^+$。



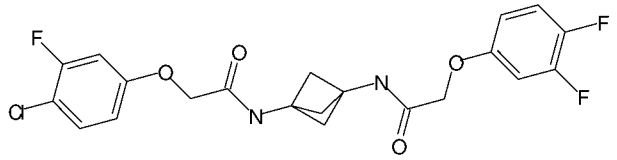
*實例83B：Lei Shi 2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氧基)乙酸*

【0444】向實例83A（0.25 g，1.0 mmol）的產物中添加三氟乙酸（2.0 mL）。將該所得的混合物在環境溫度下攪拌18小時，並且然後在真空中濃縮，以給出該標題化合物（0.2 g，1.0 mmol，100%產率）。MS (ESI+) *m/z* 194 $(M+H)^+$。



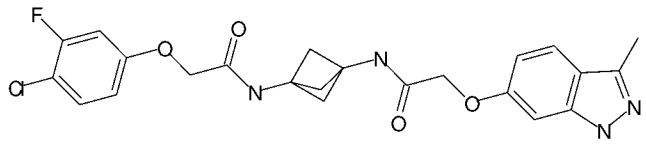
*1671167　實例83C：Lei Shi 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*

【0445】將實例9A（35 mg，0.091 mmol）的產物溶解在三氟乙酸（1.0 mL，12.98 mmol）中，並且在環境溫度下攪拌1小時。將該所得的溶液在減壓下濃縮，並且向該殘餘物中按順序添加實例83B（19.3 mg，0.10 mmol）的產物、*N*,*N*-二甲基甲醯胺（3.0 mL）、三乙胺（0.076 mL，0.546 mmol）和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（48 mg，0.13 mmol，HATU）。在環境溫度下攪拌1小時後，將該反應混合物經由玻璃超細纖維玻璃料過濾，並且經由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 x 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（31 mg，0.067 mmol，74.1%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.11 - 6.04 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 460 $(M+H)^+$。

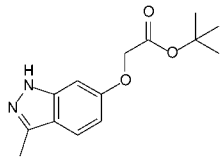


**1671346 實例84：Lei Shi 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物183）**

【0446】 如在實例83C中的描述，用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸（可商購自Combi-Blocks）取代實例83B的產物來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dtd, J = 9.2, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 455 (M+H)$^+$。

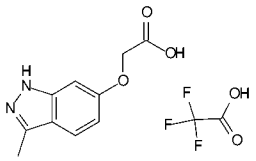


**1671347 實例85：Lei Shi 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(3-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物184）**



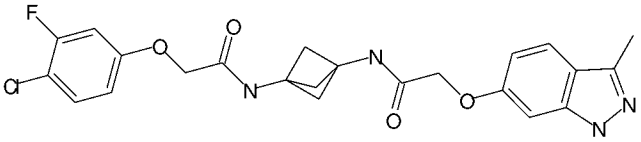
*實例85A：Lei Shi 2-((3-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙酸三級丁酯*

【0447】 如在實例83A中的描述，用3-甲基-1*H*-吲唑-6-醇（可商購自Ark Pharm）取代吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-醇來製備該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 263 (M+H)$^+$。



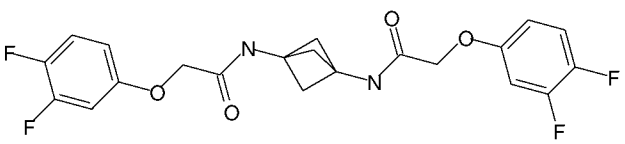
*實例85B：Lei Shi 2-((3-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)乙酸，三氟乙酸*

【0448】 如在實例83B中的描述，用實例85A的產物取代實例83A的產物來製備該標題化合物。MS (APCI) *m/z* 207 $(M+H)^+$。



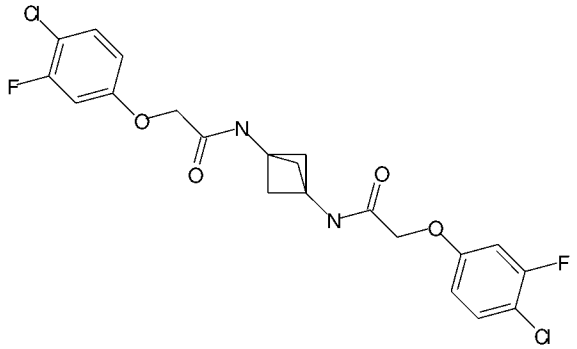
1671347 實例85C：Lei Shi 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(3-甲基-1*H*-吲唑-6-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺

【0449】 使用在實例83C中描述的偶合方法來製備該標題化合物，用實例85B的產物取代實例9A的產物，並且經由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 x 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（在使用前藉由去離子水立即將二氧化碳氣體鼓泡噴霧15分鐘來製備碳酸緩衝液）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 6H)。MS ($ESI^+$) *m/z* 473 $(M+H)^+$。



**1671348 實例86：Lei Shi *N*,*N*'-(二環[1.1.1]戊烷-1,3-二基)雙[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺]（化合物185）**

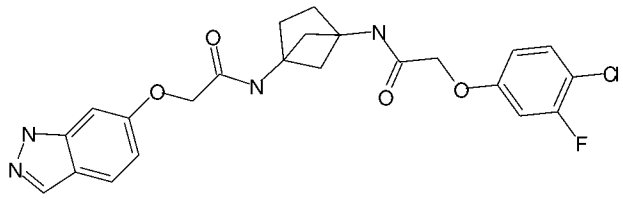
【0450】 將三級丁基(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸酯鹽酸鹽（Combi-Blocks，20 mg，0.085 mmol）與二氯甲烷（1.0 mL）合併，並且在環境溫度下攪拌。添加三氟乙酸（1.0 mL，12.98 mmol），並且將該所得的溶液在環境溫度下攪拌20分鐘，並且然後在真空中濃縮。該所得的殘餘物吸收在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2.0 mL）中。將三乙胺（0.059 mL，0.43 mmol）、2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸（Combi-Blocks，35 mg，0.187 mmol）、和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（78 mg，0.204 mmol，HATU）按順序添加。在環境溫度下攪拌20分鐘後，將所得的混合物經由玻璃超細纖維玻璃料過濾，並且經由製備型HPLC[定製包裝的YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，30 x 150 mm，流速70 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸)中5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（31mg，0.071 mmol，83%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.69 (s, 2H), 7.37 (dt, J = 10.7, 9.3 Hz, 2H), 7.09 (ddd, J = 12.6, 6.8, 3.0 Hz, 2H), 6.80 (dtd, J = 9.2, 3.3, 1.7 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.27 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 439 (M+H)$^+$。



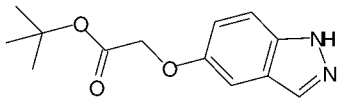
**1672114 實例87：Lei Shi *N*,*N*'-(二環[1.1.1]戊烷-1,3-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物186）**

【0451】 如在實例86中的描述，用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（可商

購自Aldlab Chemicals）取代2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.72 (s, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 4.48 (s, 4H), 2.27 (s, 6H)。MS (ESI$^-$) *m/z* 468 (M-H)。

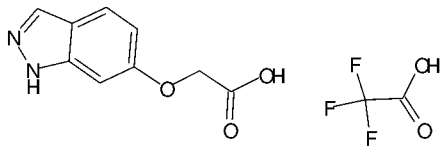


**1672640　實例88：Lei Shi 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(4-{2-[(1*H*-吲唑-6-基)氧基]乙醯胺基}二環[2.1.1]己-1-基)乙醯胺（化合物187）**



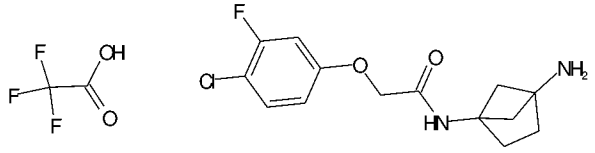
*實例88A：Lei Shi 2-((1H-吲唑-5-基)氧基)乙酸三級丁酯*

【0452】如在實例83A中的描述製備該標題化合物，用6-羥基-1*H*-吲唑（可商購自奧德里奇公司（Aldrich））取代吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-醇。MS (ESI$^+$) *m/z* 249 (M+H)$^+$。



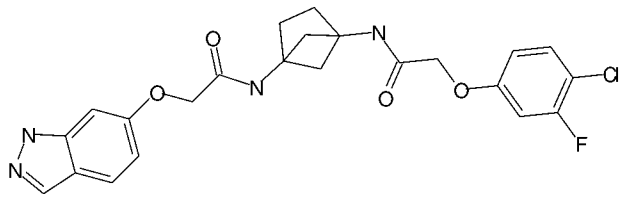
*實例88B：Lei Shi 2-((1H-吲唑-6-基)氧基)乙酸，三氟乙酸*

【0453】如在實例83B中的描述，用實例88A的產物取代實例83A的產物來製備該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 193 (M+H)$^+$。



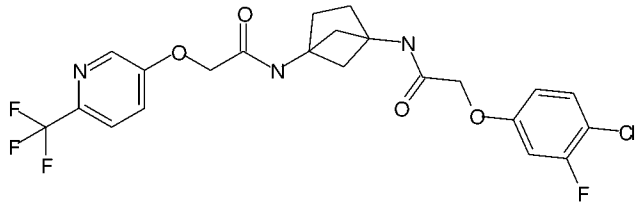
*實例88C：Lei Shi N-(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺，三氟乙酸*

【0454】將實例81（110 mg，0.254 mmol）的產物溶解在三氟乙酸（2.0 mL，26.0 mmol）中，並且在80°C下在密封管中攪拌3小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並然後在真空中濃縮。將該所得殘餘物吸收在甲醇（3.0 mL）中，並且經由玻璃超細纖維玻璃料過濾，並且經由製備型HPLC[定製包裝的YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，50 x 150 mm，流速130 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中3%-60%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（95 mg，0.230 mmol，91%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 299 (M+H)$^+$。



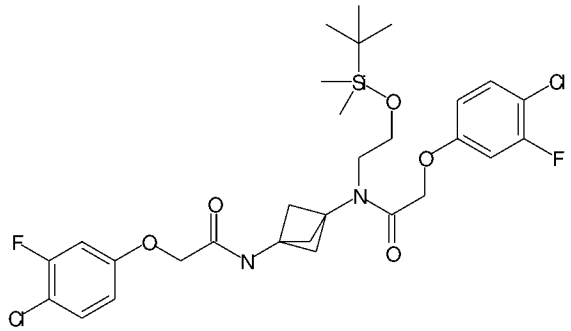
*1672640 實例88D：Lei Shi 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{2-[(1H-吲唑-6-基)氧基]乙醯胺基}二環[2.1.1]己-1-基)乙醯胺*

【0455】如在實例81中的描述，用實例88C的產物取代苄基(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸酯鹽酸鹽，並且用實例88B的產物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12.81 (br s, 1H), 8.49 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 473 (M+H)$^+$。

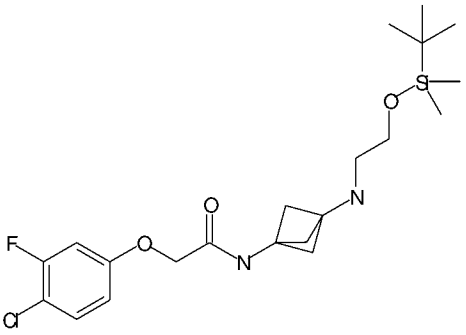


**1674151　實例89：Lei Shi 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.1.1]己-1-基]乙醯胺（化合物188）**

【0456】 如在實例81中的描述，用實例88C的產物取代苄基(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸酯鹽酸鹽，並且用實例76B的產物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 502 (M+H)$^+$。



**1674717　實例90：Lei Shi *N*-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物189）**



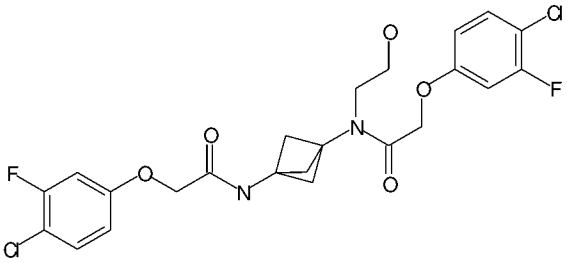
*1674716 實例90A：Lei Shi N-{3-[(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺*

【0457】 向實例27D（240 mg，0.76 mmol）的產物和$K_2CO_3$（524 mg，3.79 mmol）的混合物中添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺（4.0 mL），隨後添加(2-溴乙氧基)-三級丁基二甲基矽烷（0.488 mL，2.28 mmol）。將該反應混合物在47°C下攪拌16小時，經由玻璃超細纖維玻璃料過濾，並且經由製備型HPLC [定製包裝的YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，30 x 150 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）中的5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（0.14 g，0.32 mmol，42%產率）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.27 (br s, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 6H), 0.87 - 0.84 (m, 9H), 0.03 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 443 $(M+H)^+$。

*1674717 實例90B：Lei Shi N-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺*

【0458】 如在實例81中的描述，用實例90A的產物取代苄基(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸酯鹽酸鹽來製備該標題化合物。$^1$H NMR

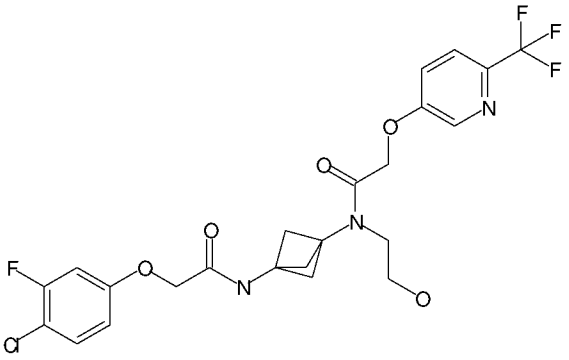
(400 MHz, DMSO-$d_6$, 120 °C) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 629 (M+H)$^+$。



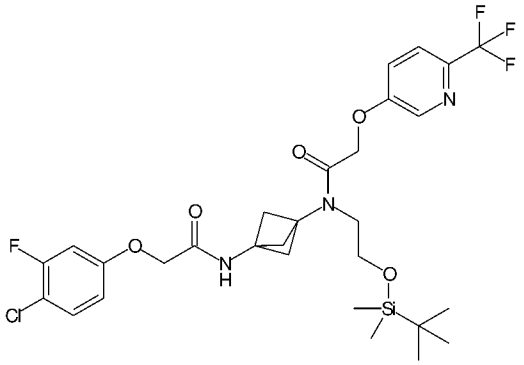

**1674718　實例91：Lei Shi 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}-*N*-(2-羥基乙基)乙醯胺（化合物190）**

【0459】將實例90（40 mg，0.064 mmol）的產物溶解於四氫呋喃（1.5 mL）中，並且在環境溫度下攪拌。將四-正丁基氟化銨（奧德里奇公司（Aldrich），1 M溶液在四氫呋喃中，0.32 mL）一次性添加。在環境溫度下攪拌30分鐘後，將該反應混合物在真空中濃縮。將該殘餘物吸收在甲醇（3.0 mL）中，經由玻璃超細纖維玻璃料過濾，並且經由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 x 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（藉由在使用前立即噴霧二氧化碳氣體鼓泡通過去離子水15分鐘來製備碳酸緩衝液）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（16 mg，0.031 mmol，48.9%產率）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.83 - 8.71 (m, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J

= 8.9 Hz, 1H), 5.21 - 4.80 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.45 - 2.28 (m, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 515 $(M+H)^+$。

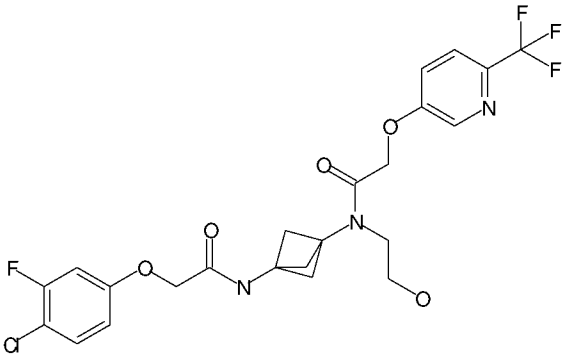


**1674719 實例92：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-*N*-(2-羥基乙基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺（化合物191）**



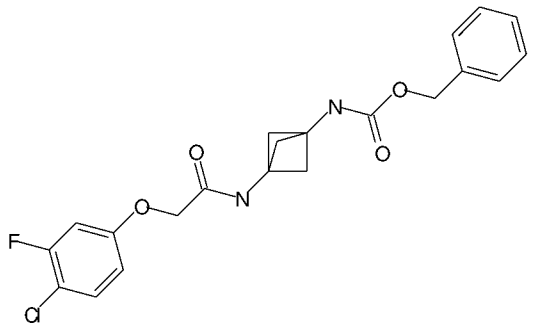
*實例92A：Lei Shi=N-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-N-(3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙醯胺*

【0460】 如在實例81中的描述，用實例90A的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽，並且用實例76B的產物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。MS (ESI+) *m/z* 646 $(M+H)^+$。



*1674719　實例92B：Lei Shi N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-N-(2-羥基乙基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺*

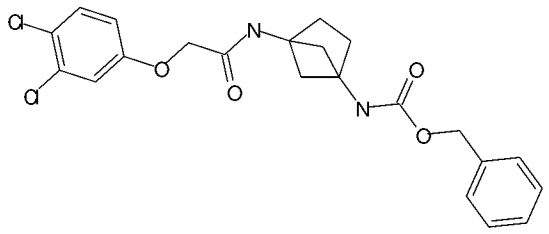
【0461】如在實例中的描述，用實例92A的產物取代實例90的產物來製備該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.80和8.72 (兩個s，1H，醯胺旋轉異構物), 8.40 - 8.36 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 5.20 - 4.99 (m, 3H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.44 - 3.30 (m, 2H), 2.46 - 2.24 (m, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 515 (M+H)$^+$。



**1675043　實例93：Lei Shi {3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸苄酯（化合物192）**

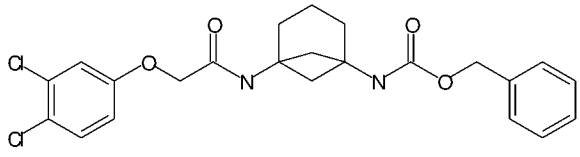
【0462】向實例27D（30mg，0.11 mmol）的產物和胡寧氏鹼（Hunig’s base）（0.055 mL，0.32 mmol）在二氯甲烷（3.0 mL）的溶液中添加氯甲酸苄酯（奧德里奇公司（Aldrich），50%溶液在甲苯

中，40 mg，0.12 mmol），並且將該反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，並且然後在真空中濃縮。將該所得殘餘物吸收在甲醇（3 mL）中，經由玻璃超細纖維玻璃料過濾，並且經由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 x 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（27 mg，0.064 mmol，61%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.69 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.18 (br s, 6H)。MS (ESI$^-$) *m/z* 417 (M-H)$^-$。



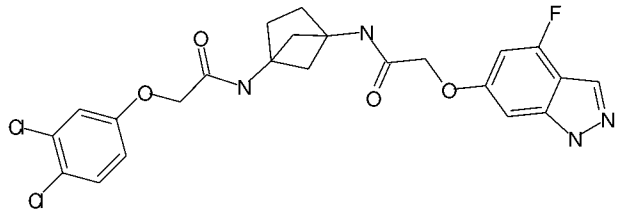
**1675045　實例94：Lei Shi {4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}胺基甲酸苄酯（化合物193）**

【0463】如在實例81中的描述，用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸（可商購自奧德里奇公司（Aldrich））取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.47 (s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 5H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 6H)。MS (ESI$^-$) *m/z* 447 (M-H)$^-$。

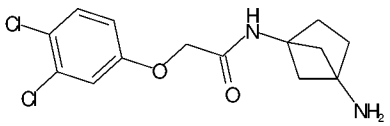


**1675641　實例95：Lei Shi {5-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[3.1.1]庚-1-基}胺基甲酸苄酯（化合物194）**

【0464】 如在實例81中的描述，用(5-胺基二環[3.1.1]庚-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽（可商購自Curpys）取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽，並且用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸（可商購自奧德里奇公司（Aldrich））取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 5H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 6H)。MS (ESI$^-$) *m/z* 461 (M-H)$^-$。



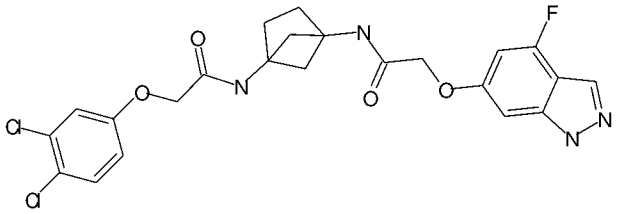
**1675642　實例96：Lei Shi 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(4-{2-[(4-氟-1*H*-吲唑-6-基)氧基]乙醯胺基}-二環[2.1.1]己-1-基)乙醯胺（化合物195）**



*1675642　實例96A：Lei ShiN-(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺*

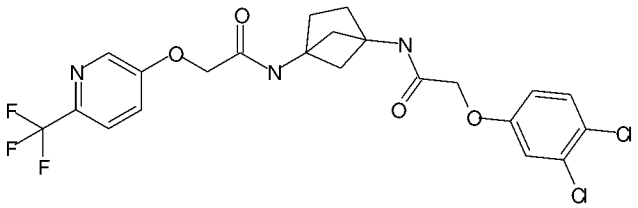
【0465】 如在實例88C中的描述，用實例94的產物取代實例81的產物，並且經由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 x 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.025 M水性碳酸氫

銨，用氫氧化銨調節至pH 10）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化來製備該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 315 (M+H)$^+$。



*1675642　實例96B：Lei Shi 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-(4-{2-[(4-氟-1H-吲唑-6-基)氧基]乙醯胺基}二環[2.1.1]己-1-基)乙醯胺*

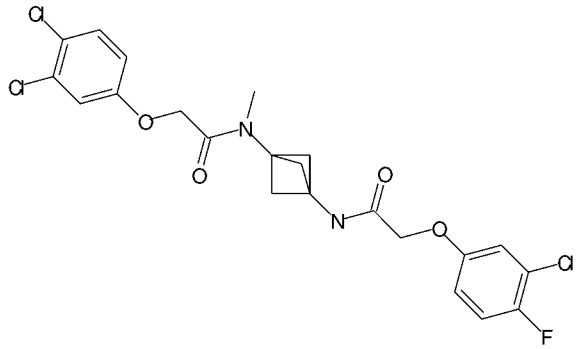
【0466】 如在實例81中的描述，用實例12B的產物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，用實例96A的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽，並且用胡寧氏鹼取代三乙胺來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 13.08 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.70 - 6.66 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 507 (M+H)$^+$。



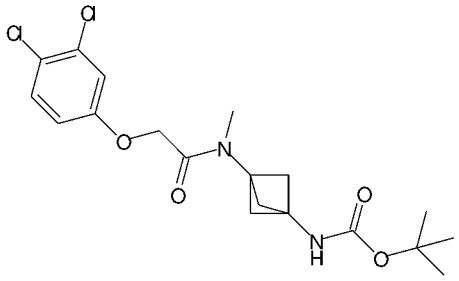
**1677321　實例97：Lei Shi 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-[4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.1.1]己-1-基]乙醯胺（化合物196）**

【0467】 如在實例81中的描述，用實例96A的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽，並且用實例76B的產物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ

ppm 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.83 - 1.79 (m, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 518 (M+H)$^+$。



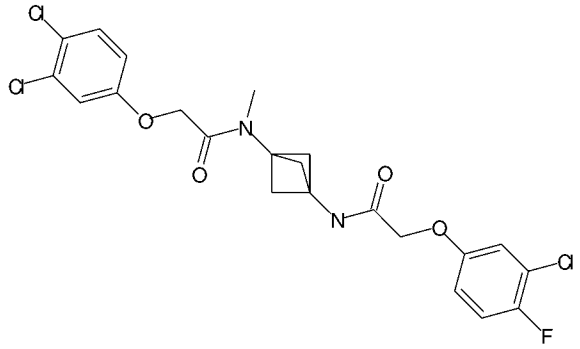
**1677888 實例98：Lei Shi *N*-{3-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-甲基乙醯胺（化合物197）**



*實例98A* Lei Shi

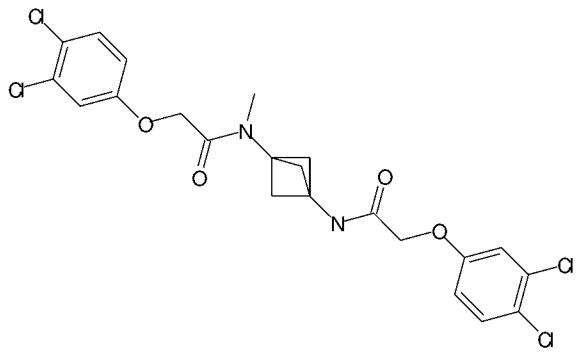
【0468】向實例22A（220 mg，0.55 mmol）的產物在*N*,*N*-二甲基乙醯胺（3.5 mL）的溶液中一次性添加氫化鈉（60%分散在礦物油中，26 mg，0.66 mmol）。然後添加四氫呋喃（2.0 mL）。在環境溫度下攪拌5分鐘後，將碘甲烷（0.051 mL，0.82 mmol）一次性添加.再攪拌10分鐘後，添加甲醇（2.0 mL），並且將該所得的溶液在減壓下濃縮至約3 mL，經由玻璃超細纖維玻璃料過濾，並且經由製備型HPLC[沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 x 100 mm，流速90 mL/

分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中35%-75%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（0.08 g，0.19 mmol，35%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 120 °C) δ ppm 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.39 (d, J = 0.6 Hz, 9H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 415 (M+H)$^+$。



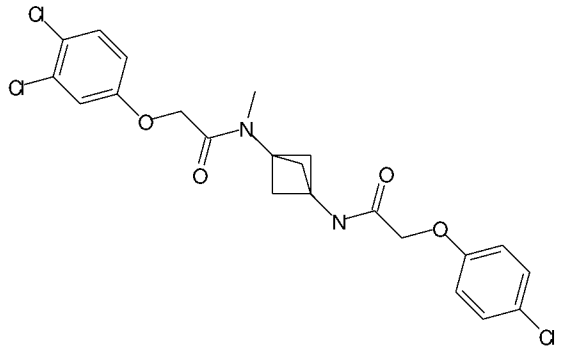
*1677888　實例98B：Lei Shi N-{3-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(3,4-二氯苯氧基)-N-甲基乙醯胺*

【0469】如在實例83C中的描述，用實例98A的產物取代實例9A的產物，並且用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（可商購自Aldlab Chemicals）取代實例83B的產物來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 120 °C) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.37 (br s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 501/503 (M+H)$^+$。



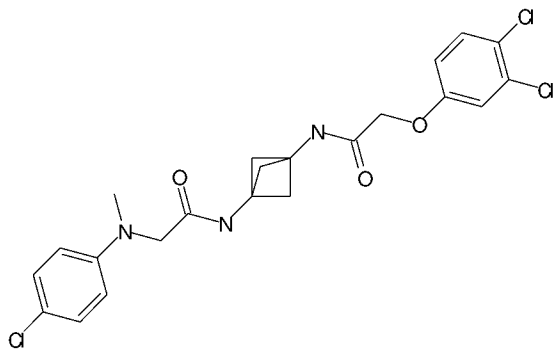
**1677889　實例99：Lei Shi 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}-*N*-甲基乙醯胺（化合物198）**

【0470】如在實例83C中的描述，用實例98A的產物取代實例9A的產物，並且用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸（可商購自奧德里奇公司（Aldrich））取代實例83B的產物，來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 120 °C) δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.37 (br s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 519/517 $(M+H)^+$。



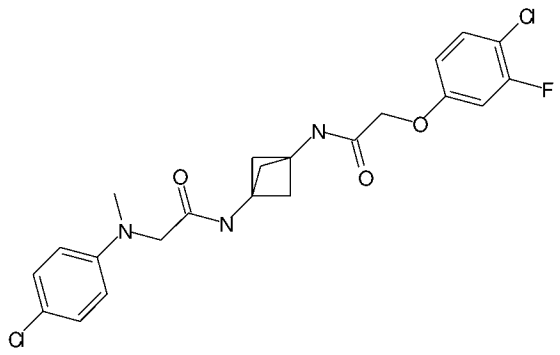
**1678270　實例100：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-甲基乙醯胺（化合物199）**

【0471】如在實例83C中的描述，用實例98A的產物取代實例9A的產物，並且用2-(4-氯苯氧基)乙酸（可商購自奧德里奇公司（Aldrich））取代實例83B的產物來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 120 °C) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.37 (br s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 483/485 $(M+H)^+$。



**1681068　實例101：Lei Shi *N*$^2$-(4-氯苯基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}-*N*$^2$-甲基甘氨醯胺（化合物200）**

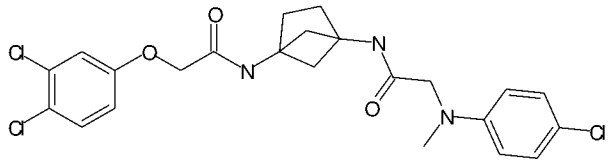
【0472】 如在實例83C中的描述，用實例22A的產物取代實例9A的產物，並且用2-((4-氯苯基)(甲基)胺基)乙酸鹽酸鹽（可商購自Enamine）取代實例83B的產物來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$), δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.21 (br s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 482/484 (M+H)$^+$。



**1681241　實例102：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-*N*$^2$-(4-氯苯基)-*N*$^2$-甲基甘氨醯胺（化合物201）**

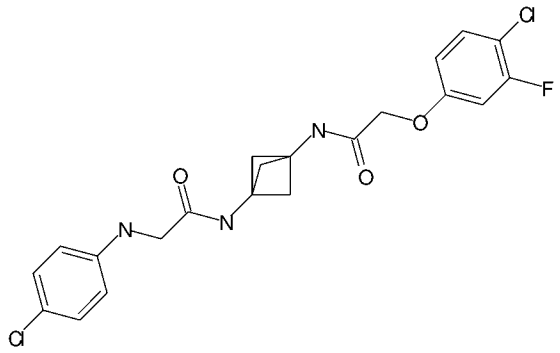
【0473】 如在實例81中的描述，用2-((4-氯苯基)(甲基)胺基)乙酸鹽酸鹽（可商購自Enamine）取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，並且用實例9B的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽來製備該標題

化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 120 °C) δ ppm 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 5H), 6.98 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.25 (br s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 494 (M+H)$^+$。



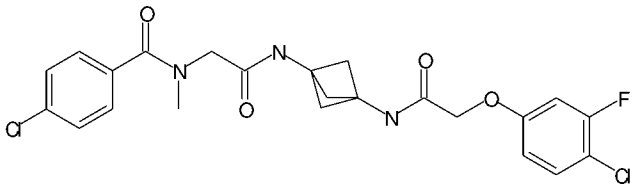
**1681242　實例103：Lei Shi $N^2$-(4-氯苯基)-*N*-{4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[2.1.1]己-1-基}-$N^2$-甲基甘氨醯胺（化合物202）**

【0474】如在實例81中的描述，用2-((4-氯苯基)(甲基)胺基)乙酸鹽酸鹽（可商購自Enamine）取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，並且用實例96A的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽來製備該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.61 - 6.56 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.04 - 1.99 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 496/498 (M+H)$^+$。

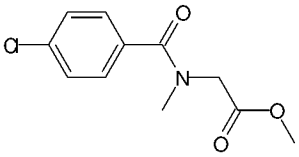


**1681300　實例104：Lei Shi *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-$N^2$-(4-氯苯基)甘氨醯胺（化合物203）**

【0475】 如在實例81中的描述，用實例9B的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽，並且用2-((4-氯苯基)胺基)乙酸（可商購自Enamine）取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 3H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.46 (m, 2H), 5.97 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.19 (br s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 452 (M+H)$^+$。



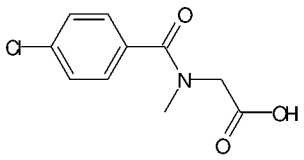
**1681402 實例105：Lei Shi 4-氯-*N*-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙基]-*N*-甲基苯甲醯胺（化合物204）**



*實例105A：Lei Shi2-(4-氯-N-甲基苯甲醯胺基)乙酸甲酯*

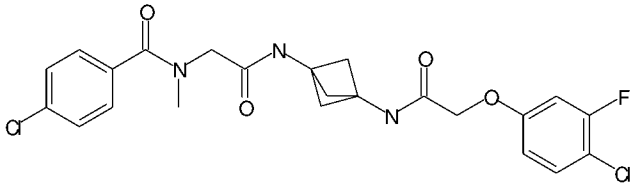
【0476】 將4-氯苯甲酸（0.617 g，3.94 mmol）、肌胺酸甲酯鹽酸鹽（Ark Pharm，0.55 g，3.94 mmol）和三乙胺（1.65 mL，11.8 mmol）與*N*,*N*-二甲基乙醯胺（8 mL）合併，並且將該該混合物在環境溫度下攪拌。**將**1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（1.798 g，4.73 mmol，HATU）一次性添加。攪拌1

小時後，添加二甲基亞碸（2 mL），並且將該所得的溶液經由玻璃超細纖維玻璃料過濾，並且經由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 x 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-45%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（0.30 g，1.24 mmol，32%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 242 (M+H)$^+$。



*實例105B：Lei Shi 2-(4-氯-N-甲基苯甲醯胺基)乙酸*

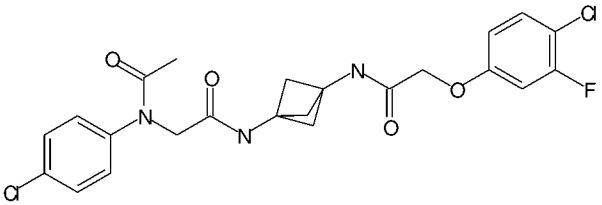
【0477】將實例105A（0.46 g，1.738 mmol）的產物溶解於乙醇（30 mL）中，添加水性氫氧化鈉（2.5 M，10 mL），並且將該所得的混合物在環境溫度下攪拌20分鐘。將該混合物在二氯甲烷（2 x 100 mL）和水性檸檬酸（10重量%，100 mL）之間分配。將該有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並且在真空中濃縮以給出該標題化合物。MS (ESI$^-$) *m/z* 226 (M-H)$^-$。



*1681402　實例105C：Lei Shi 4-氯-N-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環-[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙基]-N-甲基苯甲醯胺*

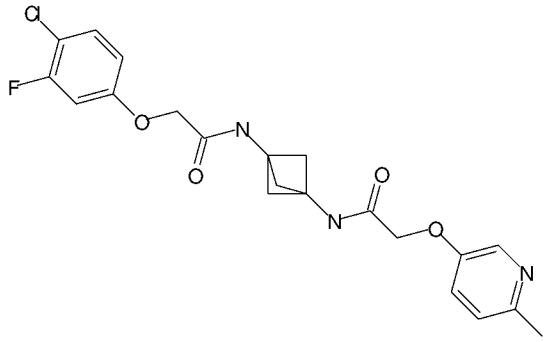
【0478】如在實例81中的描述，用實例9B的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽，並且用實例105B的產物取代2-(4-氯

-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 120°C) δ ppm 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 5H), 6.98 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.25 (br s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 494 (M+H)$^+$。

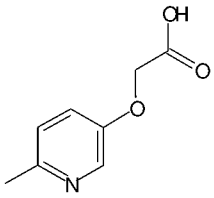


**1682395 實例106：Lei Shi $N^2$-乙醯基-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環-[1.1.1]戊烷-1-基}-$N^2$-(4-氯苯基)甘氨醯胺（化合物205）**

【0479】向實例104（25 mg，0.055 mmol）的產物在吡啶（1.0 mL）的溶液中添加乙醯氯（7.9 μL，0.11 mmol）。在環境溫度下攪拌1小時後，添加甲醇（1 mL），並且將該所得的溶液在真空中濃縮。將該殘餘物吸收在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）中，經由玻璃超細纖維玻璃料過濾，並且經由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 x 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（24 mg，0.049 mmol，88%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 120 °C) δ ppm 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 5H), 7.00 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.25 (br s, 6H), 1.86 (s, 3H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 494 (M+H)$^+$。

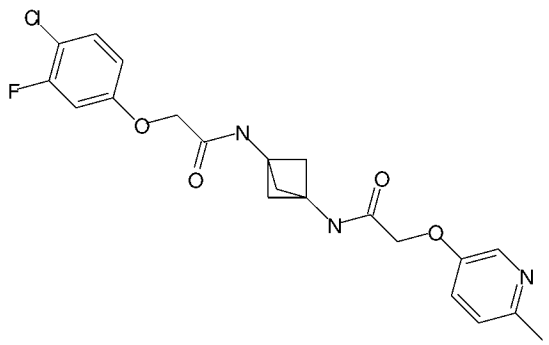


**1682720 實例107：Lei Shi 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物206）**



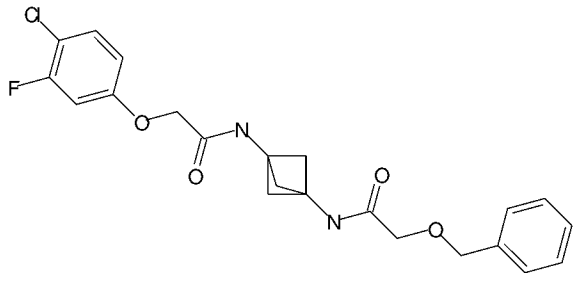
*實例107A：Lei Shi2-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)乙酸，2.5 氫氧化鈉*

【0480】 將2-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]乙酸乙酯（奧德里奇公司（Aldrich）-CPR，1.0 g，5.12 mmol）溶解於乙醇（15 mL）中，並且將水性氫氧化鈉（2.5 M，5.12 mL）一次性添加。將所得的混合物在環境溫度下攪拌20分鐘，並且然後在真空中濃縮，以提供呈具有2.5當量的氫氧化鈉賦形劑（1.4 g，5.12 mmol，定量的）的鈉鹽的該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 168 (M+H)$^+$。



*1682720　實例107B：Lei Shi 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*

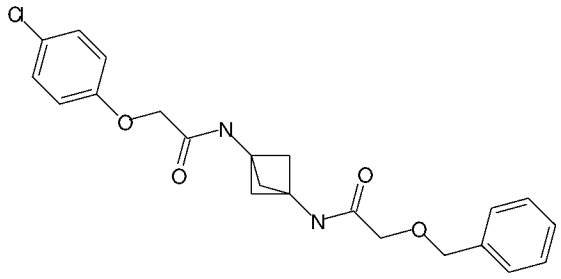
【0481】向實例107A（73 mg，0.241 mmol）的產物和實例9B（84 mg，0.21 mmol）的產物的混合物中按順序添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.0 mL）、吡啶（1.0 mL，12.4 mmol）和1-[雙(二甲基胺基）亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（100 mg，0.26 mmol，HATU）。然後將該反應物在環境溫度下攪拌18小時，經由玻璃超細纖維玻璃料過濾，並且經由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 x 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（35 mg，0.08 mmol，38%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.71 (s, 2H), 8.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 434 (M+H)$^+$。



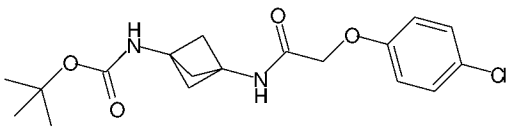
**1682722　實例108：Lei Shi 2-(苄氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物207）**

【0482】如在實例107B中的描述，用苄氧基乙酸（可商購自奧德里奇公司（Aldrich））取代實例107A的產物來製備該標題化合物。$^1$H

NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 4H), 7.30 (ddd, J = 7.7, 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.24 (br s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 433 $(M+H)^+$。

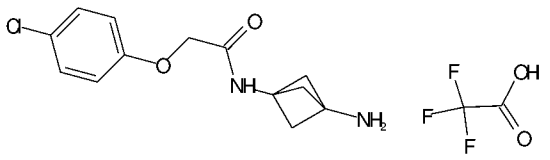


**1682723 實例109：Lei Shi 2-(苄氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物208）**



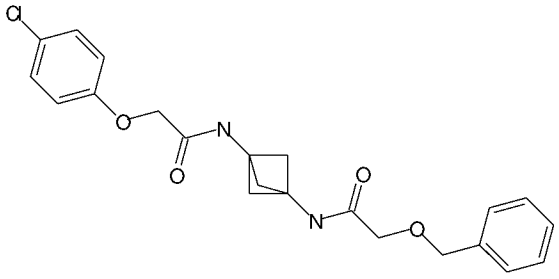
*實例109A：Lei Shi (3-(2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯*

【0483】向(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯（PharmaBlock，1.1 g，5.55 mmol）在四氫呋喃（40 mL）的溶液中添加三乙胺（2.32 mL，16.64 mmol），隨後添加4-氯苯氧基乙醯氯（奧德里奇公司（Aldrich），0.866 mL，5.55 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌4小時，並且然後將所得的固體經過濾進行分離，以給出該標題化合物（2.0 g，5.45 mmol，98%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 384 $(M+NH_4)^+$。



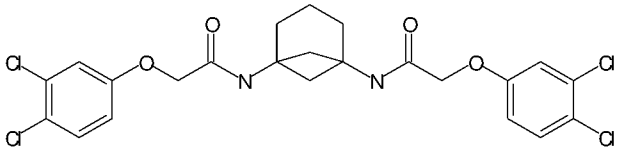
*實例109B：Lei Shi N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯苯氧基)乙醯胺，三氟乙酸鹽*

【0484】在環境溫度下，向實例109A（2.0 g，5.45 mmol）的產物在二氯甲烷（25 mL）的溶液中添加三氟乙酸（8.40 mL，109 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌2小時，並且在真空中濃縮。用乙醚/庚烷處理該所得的殘餘物，以給出呈固體的該標題化合物（1.5 g，3.94 mmol，72%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 302 $(M+NH_4)^+$。

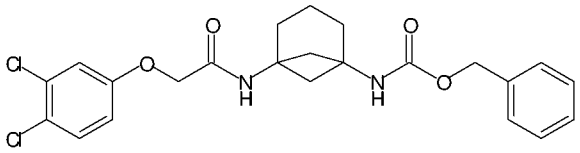


1682723 實例109C：Lei Shi 2-(苄氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺

【0485】如在實例107B中的描述，用苄氧基乙酸（可商購自奧德里奇公司（Aldrich））取代實例107A的產物，並且用實例109B的產物取代實例9B的產物來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 7H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.24 (br s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 415 $(M+H)^+$。

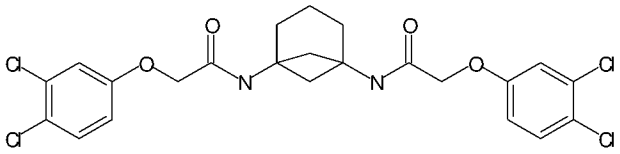


**1682724　實例110：Lei Shi *N*,*N*'-(二環[3.1.1]庚烷-1,5-二基)雙[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺（化合物209）**



*1682724　實例110A：Lei Shi (5-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基)二環[3.1.1]庚-1-基)胺基甲酸苄酯*

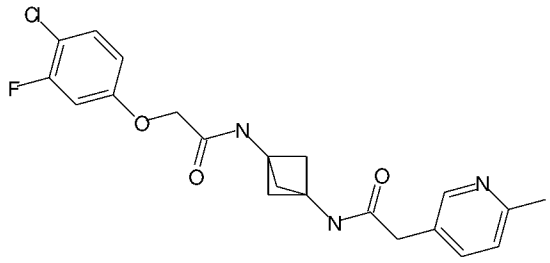
【0486】如在實例81中的描述，用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸（可商購自奧德里奇公司（Aldrich））取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，並且用(5-胺基二環[3.1.1]庚-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽（可商購自Curpys）取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 5H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 480 $(M+NH_4)^+$。



*1682724　實例110B：Lei Shi N,N'-(二環[3.1.1]庚烷-1,5-二基)雙[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺*

【0487】將實例110A（25 mg，0.054 mmol）的產物在三氟乙酸（0.5 mL，6.49 mmol）中在75°C下攪拌2小時。將該反應混合物冷卻至

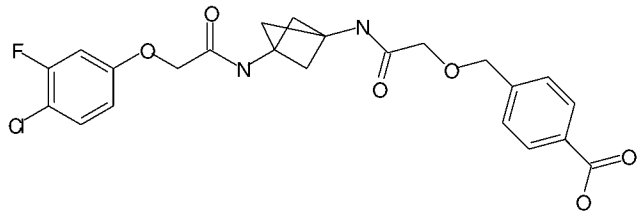
環境溫度，並且然後在真空中濃縮。向該所得的殘餘物中按順序添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2.0 mL）、2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸（可商購自奧德里奇公司（Aldrich），17.9 mg，0.081 mmol）、三乙胺（38 μL，0.27 mmol）和1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（30.8 mg，0.081 mmol，HATU）。將該反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。將該所得的溶液經由玻璃超細纖維玻璃料過濾，並且經由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 x 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1% TFA）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（16 mg，0.03 mmol，56%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.26 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 2H), 4.46 (s, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 4H), 1.86 - 1.69 (m, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 415 (M+H)$^+$。



**1684120　實例111：Lei Shi 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(6-甲基吡啶-3-基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物210）**

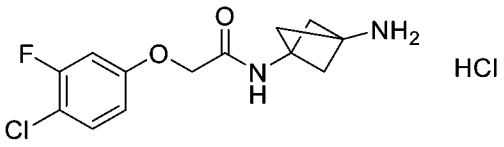
【0488】 如在實例107B中的描述，用2-(6-甲基吡啶-3-基)乙酸（可商購自Enamine）取代實例107A的產物來製備該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.35 (s, 2H),

2.42 (s, 3H), 2.21 (br s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 418 (M+H)+。



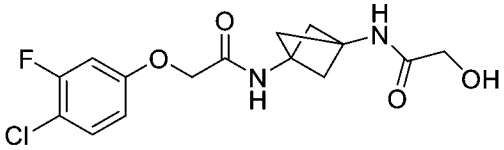
**1674954　實例112：Yunsong Tong 4-{[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙氧基]甲基}苯甲酸（化合物211）**

*實例112A：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽*



【0489】將實例9A（1.20 g，3.12 mmol）和4 N HCl（在二噁烷中，4.68 mL，18.71 mmol）在二噁烷（10 mL）中的混合物攪拌過夜。將固體過濾，用乙酸乙酯洗滌，並在真空烘箱乾燥以給出該標題化合物（0.985 g，98%）。MS (ESI+) *m/z* 284.9 (M+H)+。

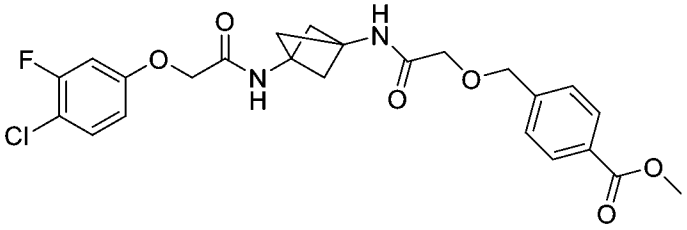
*實例112B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-羥基乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*



【0490】將實例112A（0.475 g，1.479 mmol）、2-羥基乙酸（0.193 g，1.775 mmol）70%在水中、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（HATU，0.675 g，1.775 mmol）和三乙胺（0.618 mL，4.44 mmol）在四氫呋喃（8 mL）中的混

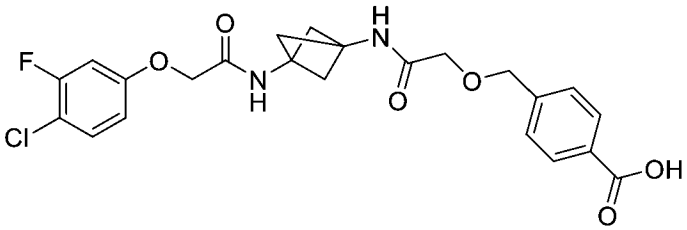
合物攪拌過夜。然後將該反應混合物用水和鹽水處理，並且用乙酸乙酯（2x）萃取。將該合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，並且濃縮。將該殘餘物在40 g矽膠柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用庚烷/乙酸乙酯（1:9）至乙酸乙酯洗脫進行純化，以給出該標題化合物（0.323 g，64%）。MS (ESI$^+$) *m/z* 342.9 $(M+H)^+$。

*實例112C：4-((2-((3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)甲基)苯甲酸甲酯*



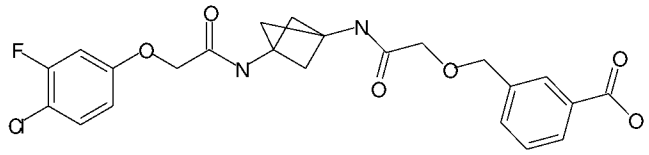
【0491】將實例112B（100.0 mg，0.292 mmol）和在礦物油中的60%氫化鈉（12.84 mg，0.321 mmol）在四氫呋喃（3.5 mL）中的混合物攪拌10分鐘。添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（73.5 mg，0.321 mmol）。將該反應混合物攪拌過夜。將該反應用鹽水淬滅，並且用乙酸乙酯（2x）萃取。將該合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，並且濃縮。將該殘餘物在12 g矽膠柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用庚烷/乙酸乙酯（4：6至1：9）洗脫來進行純化，以給出該標題化合物（55.1 mg，39%）。MS (APCI$^+$) *m/z* 491.1 $(M+H)^+$。

*1674954 實例112D Yunsong Tong：4-{[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙氧基]甲基}苯甲酸*



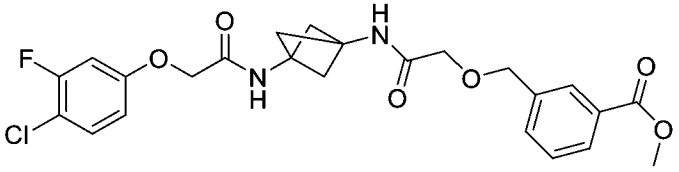
【0492】用LiOH（7.76 mg，0.324 mmol）在水中（0.6 mL）的溶

液來處理實例112C（53.0 mg，0.108 mmol）在四氫呋喃（1.2 mL）和甲醇（0.8 mL）中的溶液。將該混合物攪拌6小時並且濃縮。將該殘餘物藉由反相HPLC，在Zorbax Rx-C18柱（250 x 21.2 mm，7 μm粒度）上進行，使用10%至95%乙腈：0.1%水性三氟乙酸的梯度，經30分鐘，在18 mL/分鐘流速進行純化，以提供該標題化合物（22.7 mg，44%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.54 - 7.39 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 476.9 (M+H)$^+$。



**1674955　實例113：Yunsong Tong 3-{[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙氧基]甲基}苯甲酸（化合物212）**

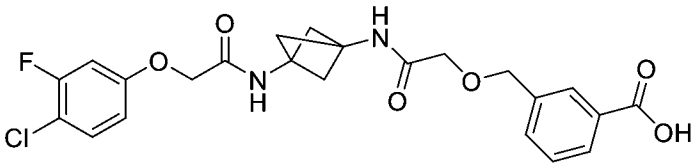
*實例113A：3-((2-((3-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)甲基)苯甲酸甲酯*



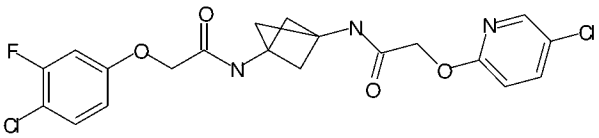
【0493】將實例112B（100.0 mg，0.292 mmol）和在礦物油中的60%氫化鈉（12.84 mg，0.321 mmol）在四氫呋喃（4 mL）中的混合物攪拌10分鐘。添加3-(溴甲基)苯甲酸甲酯（73.5 mg，0.321 mmol）。將該反應混合物攪拌過夜。將該反應用鹽水淬滅，並且用乙酸乙酯萃取（兩次）。將該合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮。將該殘餘物在12 g

矽膠柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用庚烷/乙酸乙酯（4：6至1：9）洗脫來進行純化，以給出該標題化合物（46.1 mg，32%）。MS (APCI$^+$) *m/z* 491.1 (M+H)$^+$。

*1674955　實例113B：Yunsong Tong 3-{[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙氧基]甲基}苯甲酸*



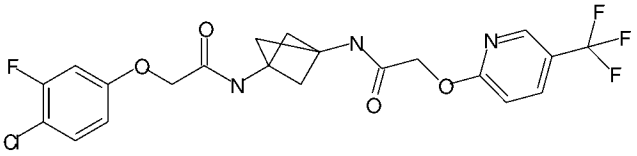
【0494】用LiOH（6.59 mg，0.275 mmol）在水中（0.6 mL）的溶液來處理實例113A（45.0 mg，0.092 mmol）在四氫呋喃（1.2 mL）和甲醇（0.8 mL）的溶液。將該混合物攪拌6小時，並且然後濃縮。將該殘餘物經由HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供該標題化合物（11.8 mg，27%）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 476.9 (M+H)$^+$。



**1675867　實例114：Yunsong Tong 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物213）**

【0495】向實例112B（50 mg，0.146 mmol）和5-氯-2-氟吡啶（0.018 mL，0.175 mmol）在二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的混合物中添

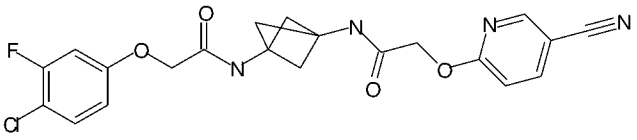
加在礦物油中的60% NaH（7.58 mg，0.190 mmol）。將混合物攪拌2小時。將該反應用水和鹽水淬滅，並且用乙酸乙酯萃取（兩次）。將該合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，並且濃縮。將該殘餘物經由HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供如三氟乙酸鹽的該標題化合物（23.9 mg，28.8%）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 454.0 $(M+H)^+$。



**1675868　實例115：Yunsong Tong 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物214）**

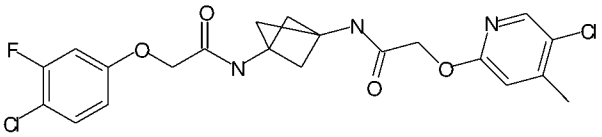
【0496】將實例112B（65 mg，0.190 mmol）、2-氟-5-(三氟甲基)吡啶（0.027 mL，0.228 mmol）和在礦物油中的60% NaH（25.03 mg，0.626 mmol）在二甲基甲醯胺（2 mL）中的混合物攪拌2.5小時。將該反應用水和鹽水淬滅，並且用乙酸乙酯萃取（兩次）。將該合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，並且濃縮。將該殘餘物經由HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供如三氟乙酸鹽的該標題化合物（10.3 mg，9%）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.67 (s, 2H), (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 - 6.95 (m, 2H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.21 (s, 6H)。

MS (APCI$^+$) *m/z* 487.8 (M+H)$^+$。



**1675869　實例116：Yunsong Tong 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(5-氰基吡啶-2-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物215）**

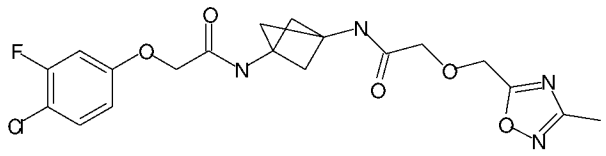
【0497】將實例112B（80.2 mg，0.234 mmol）、6-氟煙腈（51.4 mg，0.421 mmol）和碳酸銫（152 mg，0.468 mmol）在二甲基甲醯胺（4 mL）中的混合物攪拌5小時。將該反應用水和鹽水淬滅，並且用乙酸乙酯萃取（兩次）。將該合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，並且濃縮。將該殘餘物經由HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供如三氟乙酸鹽的該標題化合物（68.7 mg，53%）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.77 - 8.55 (m, 3H), 8.15 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.7, 6.6, 1.8 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.20 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 444.9 (M+H)$^+$。



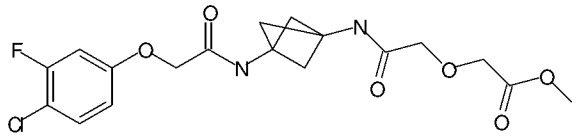
**1675870　實例117：Yunsong Tong 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物216）**

【0498】將實例112B（65 mg，0.190 mmol）、5-氯-2-氟-4-甲基吡啶（0.026 mL，0.228 mmol）和在礦物油中的60% NaH（25.03 mg，

0.626 mmol）在二甲基甲醯胺（2 mL）中的混合物攪拌1.5小時。將該反應用水和鹽水淬滅，並且用乙酸乙酯萃取（兩次）。將該合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，並且濃縮。將該殘餘物經由HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供如三氟乙酸鹽的該標題化合物（7.0 mg，6.3%）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)。MS (APCI$^+$) *m/z* 468.1 $(M+H)^+$。



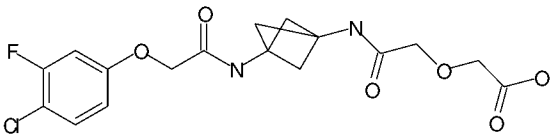
**1677768　實例118：Yunsong Tong 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物217）**



*1676591　實例118A：Yunsong Tong [2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙氧基]乙酸甲酯*

【0499】向實例112B（600.0 mg，1.751 mmol）和2-溴乙酸甲酯（0.282 mL，2.98 mmol）在四氫呋喃（20 mL）中的混合物中添加碳酸銫（1711 mg，5.25 mmol）。將該反應混合物攪拌過夜。將該反應混合物用鹽水處理，並且用乙酸乙酯萃取（兩次）。將該合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，並且濃縮。將該殘餘物在40 g矽膠柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用庚烷/乙酸乙酯（5：95）洗脫來進

行純化，以給出該標題化合物（0.310 g，43%）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 415.0 (M+H)$^+$。



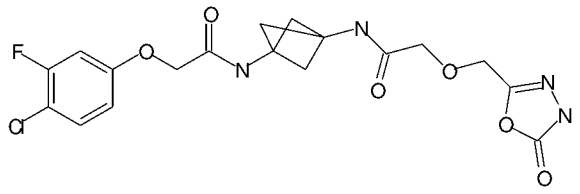
*1681202　實例118B：Yunsong Tong [2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙氧基]乙酸*

【0500】用LiOH（0.060 g，2.495 mmol）在水中（2 mL）的溶液來處理實例118A（0.345 g，0.832 mmol）在四氫呋喃（4.5 mL）和甲醇（3 mL）的溶液。將該混合物攪拌6小時，並且濃縮直到大多數溶劑被蒸發。將剩餘的輕懸浮液用5%檸檬酸處理直到pH = 3。將該所得的懸浮液過濾。將該收集的固體用水洗滌，並且真空烘箱乾燥以給出該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 401.0 (M+H)$^+$。

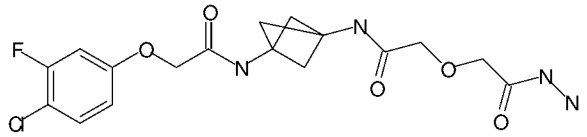
*1677768　實例118C：Yunsong Tong 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*

【0501】將實例118B（71.5 mg，0.178 mmol）、*N*-羥基乙脒（15.86 mg，0.214 mmol）、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑

并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（HATU，81 mg，0.214 mmol）和三乙胺（0.037 mL，0.268 mmol）在乙腈（6 mL）中的混合物攪拌6小時。向該反應混合物中添加10 mg的4Å分子篩，並且將該反應物加熱至81°C過夜。將該反應混合物過濾，並且將該濾液濃縮。將該濃縮物用鹽水處理，並且用乙酸乙酯萃取（兩次）。將該合併的有機層濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供該標題化合物（42.5 mg，54%）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 439.0 $(M+H)^+$。



**1681201　實例119：Yunsong Tong 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)甲氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物218）**



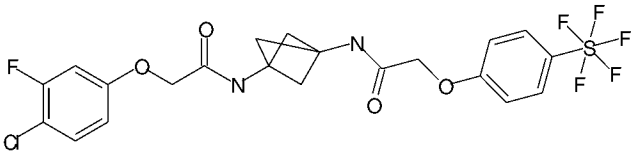
*1681203　實例119A：Yunsong Tong 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(2-肼基-2-側氧基乙氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺*

【0502】將實例118A（0.245 g，0.591 mmol）和一水合肼（0.046 mL，1.477 mmol）在乙醇中的混合物在80°C加熱3小時。將反應混合物

濃縮。將該濃縮物在12 g矽膠柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用甲醇/乙酸乙酯（1：9）洗脫來進行純化，以給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.28 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.26 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 415.0 (M+H)$^+$。

*1681201　實例119B：Yunsong Tong 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)甲氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*

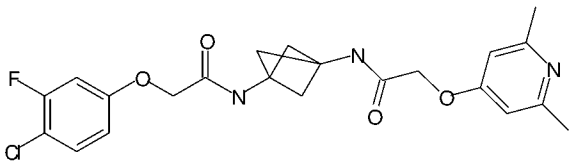
【0503】將實例119A（50.0 mg，0.121 mmol）和1,1'-羰基二咪唑（23.45 mg，0.145 mmol）在1,4-二噁烷（1.5 mL）中的混合物在回流下加熱45分鐘。將該反應混合物濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供該標題化合物（34.2 mg，64%）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12.37 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 440.9 (M+H)$^+$。



**1681299 實例120：Yunsong Tong 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[4-(五氟-λ$^6$-硫烷基)苯氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物219）**

【0504】在120°C下，將實例28A（60.0 mg，0.166 mmol）、4-

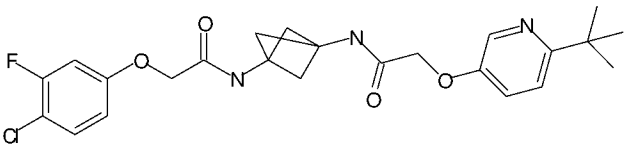
(五氟硫基)苯酚（54.9 mg，0.249 mmol）和碳酸鉀（45.9 mg，0.332 mmol）在丙酮（2 mL）中的混合物在Biotage® Initiator微波反應器中加熱20分鐘。將反應混合物濃縮。將該殘餘物用鹽水處理，並且用乙酸乙酯萃取。將該有機層濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供該標題化合物（54.1 mg，60%）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 3H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 544.8 $(M+H)^+$。



**1683808　實例121：Yunsong Tong 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物220）**

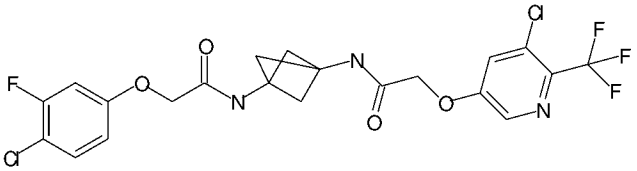
【0505】在140°C下，將實例28A（65.0 mg，0.180 mmol）、2,6-二甲基吡啶-4-醇（33.2 mg，0.270 mmol）、碳酸鉀（49.7 mg，0.360 mmol）和碘化鉀（2.091 mg，0.013 mmol）在丙酮（2.5 mL）中的混合物在Biotage® Initiator微波反應器中加熱40分鐘。將反應混合物濃縮。將該殘餘物用鹽水處理，並且用乙酸乙酯萃取。將該有機層濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（參見在實例112D中的方案）純化，以提供如三氟乙酸鹽的該標題化合物（53.2 mg，53%）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.79

(s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.25 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 448.1 $(M+H)^+$。



**1683809 實例122：Yunsong Tong 2-[(6-三級丁基吡啶-3-基)氧基]-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物221）**

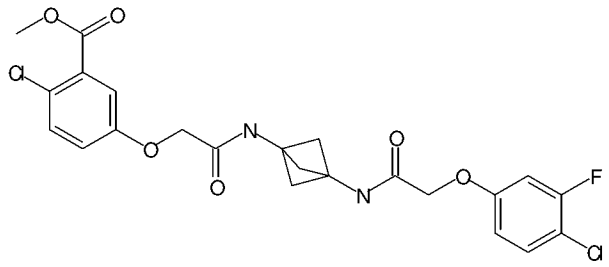
【0506】在120°C下，將實例28A（65.0 mg，0.180 mmol）、6-(三級丁基)吡啶-3-醇（40.8 mg，0.270 mmol）和碳酸鉀（49.7 mg，0.360 mmol）在丙酮（2 mL）中的混合物在Biotage® Initiator微波反應器中加熱30分鐘。將反應混合物濃縮。將該殘餘物用鹽水處理，並且用乙酸乙酯萃取。將該有機層濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（參見在實例112D中的方案）純化，以提供如三氟乙酸鹽的該標題化合物（49.8 mg，47%）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.72 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 8.26 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.30 (s, 9H)。MS (ESI+) *m/z* 476.2 $(M+H)^+$。



**1683810 實例123：Yunsong Tong 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物222）**

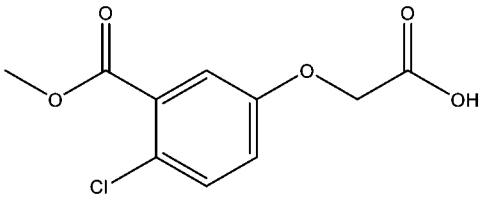
【0507】在120°C下，將實例28A（70.0 mg，0.194 mmol）、5-氯

-6-(三氟甲基)吡啶-3-醇（57.4 mg，0.291 mmol）和碳酸鉀（53.6 mg，0.388 mmol）在丙酮（2.5 mL）中的混合物在Biotage® Initiator微波反應器中加熱20分鐘。將反應混合物濃縮。將該殘餘物用鹽水處理，並且用乙酸乙酯萃取。將該有機層濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供該標題化合物（32.9 mg，47%）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.26 (s, 6H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 522.0 (M+H)$^+$。



**1668521　實例124：Xiangdong Xu 2-氯-5-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙氧基]苯甲酸甲酯（化合物223）**

*實例124A：*

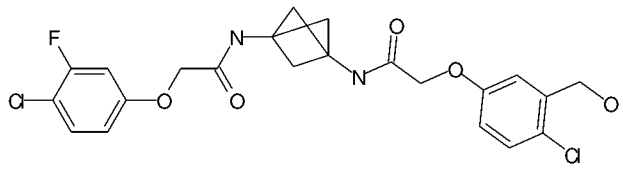


*2-(4-氯-3-(甲氧基羰基)苯氧基)乙酸*

【0508】 如實例9C和實例9D中的描述，除了用2-氯-5-羥基苯甲酸甲酯取代6-羥基-1H-吲唑來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。

*實例124B：甲基 2-氯-5-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙氧基]苯甲酸酯*

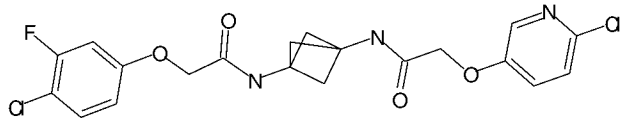
【0509】向實例9B（0.16 g，0.401 mmol）、實例124A（0.123 g，0.502 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.350 mL，2.006 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（5.0 mL）的混合物中添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.229 g，0.602 mmol），並且將該反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將揮發物在高真空下去除，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中的10%-95%乙腈，在Phenomenex® C18 5 μm柱上）進行純化，以給出呈淡黃色固體的171 mg的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.71 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 7.52 7.42 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* =6.6 Hz, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 510.9 $(M+H)^+$。




**1668541 實例125：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[4-氯-3-(羥基甲基)苯氧基]-乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物224）**

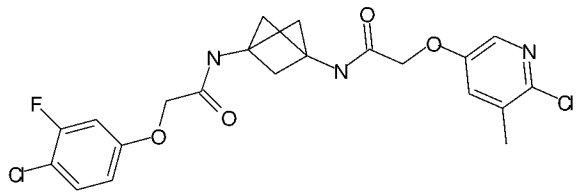
【0510】將實例124（0.13 g，0.254 mmol）和四氫化硼酸鋰（0.055 g，2.54 mmol）在四氫呋喃（5.0 mL）中的混合物在40°C下攪拌24小時。將該混合物在高真空下濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中的10%-95%乙腈，在Phenomenex® C18 5 μm柱上）

進行純化，以給出呈淡黃色固體的66 mg的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.68 (d, $J$ = 2.8 Hz, 2H), 7.45 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.12 (d, $J$ = 3.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 5.40 (t, $J$ =5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (ESI+) $m/z$ 482.9 $(M+H)^+$。



**1669138　實例126：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-氯吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物225）**

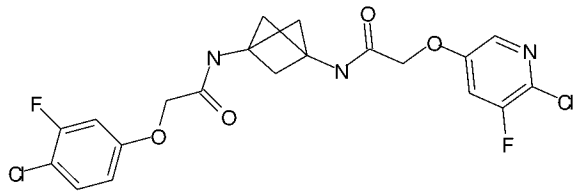
【0511】如在實例124中的描述，除了用2-((6-氯吡啶-3-基)氧基)乙酸取代2-(4-氯-3-(甲氧基羰基)苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.71 (d, $J$ = 14.8 Hz, 2H), 8.08 (dd, $J$ = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.03 (dd, $J$ = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J$ =9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (ESI+) $m/z$ 454.0 $(M+H)^+$。



**1670371　實例127：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物226）**

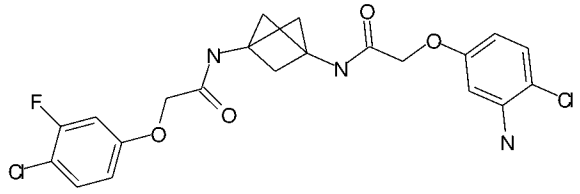
【0512】在140°C下，將實例28A（0.06 g，0.166 mmol）、6-氯-

5-甲基吡啶-3-醇(0.048 g，0.332 mmol）、碳酸鉀（0.046 g，0.332 mmol）和碘化鉀（1.930 mg，0.012 mmol）在丙酮（2.0 mL）中的混合物在Biotage® Initiator微波反應器（0-450 W）中攪拌45分鐘。將該懸浮液過濾，並且將該過濾器用甲醇洗滌。將該濾液濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中的10%-85%乙腈，在Phenomenex® C18 5 μm柱上）進行純化，以給出呈白色固體的59 mg的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.50 7.41 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* =9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 6H)。MS (ESI-) *m/z* 466.0 $(M-H)^-$。

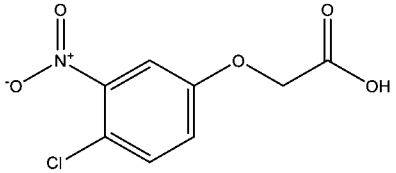


**1670372　實例128：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物227）**

【0513】如在實例127中的描述，除了用6-氯-5-氟吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* =9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (ESI-) *m/z* 470.0 $(M-H)^-$。



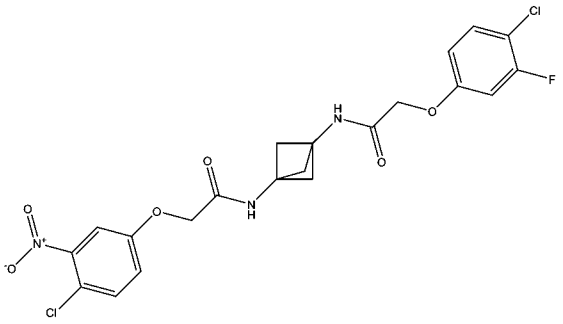
**1671593 實例129：Xiangdong Xu 2-(3-胺基-4-氯苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物228）**



*實例129A：2-(4-氯-3-硝基苯氧基)乙酸*

【0514】在環境溫度下，向4-氯-3-硝基苯酚（2.2 g，12.68 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（25.0 mL）中的溶液中添加碳酸鉀（3.50 g，25.4 mmol）和溴乙酸*三級丁*酯（2.138 mL，14.58 mmol）。將該混合物加熱至65°C，並且允許攪拌1.5小時。允許該混合物冷卻至環境溫度，並且在乙酸乙酯（50 mL）和$H_2O$（50 mL）之間分配。將各層分離，並將水性層用乙酸乙酯萃取（3 x 15 mL）。將該合併的有機層經硫酸鎂乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液。將該殘餘物經柱層析法（$SiO_2$，0-10%乙酸乙酯/庚烷）進行純化，以給出3.8 g的2-(4-氯-3-硝基苯氧基)乙酸三級丁酯。向2-(4-氯-3-硝基苯氧基)乙酸三級丁酯（3.65 g，12.68 mmol）在甲醇（30 mL）和水（10 mL）的混合物中添加NaOH（12.68 mL，63.4 mmol）（在水中5 M溶液）。允許該混合物在環境溫度下攪拌2小時，並且在減壓下濃縮，以給出溶解於水的白色固體。將該pH用1 N HCl調節至約1，並且將該所得的白色固體經過濾進行分離，以給出該標題化合物（2.0 g，8.64 mmol，68.1%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.64 7.56 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.70

(s, 2H)。



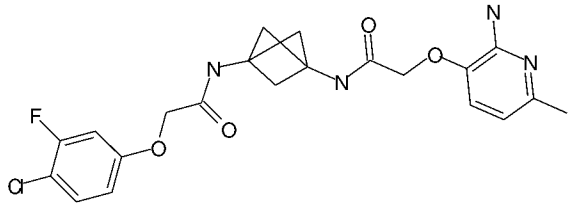
*實例129B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-(4-氯-3-硝基苯氧基)-乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*

【0515】如在實例124B中的描述，除了用實例129A取代2-(4-氯-3-(甲氧基羰基)苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.45 (t, $J$ = 8.9 Hz, $_{1H}$), 7.27 (dd, $J$ = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J$ = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。

*實例129C：2-(3-胺基-4-氯苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺*

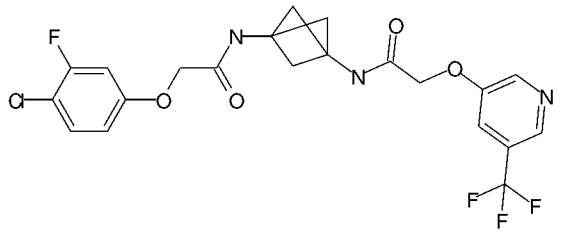
【0516】向實例129B（0.19 g，0.381 mmol）在四氫呋喃（20 mL）中的混合物中添加Ra-Ni 2800，水漿（0.4 g，3.41 mmol）於50 mL壓力瓶中，並且將該反應容器在氫（50 psi）下和在環境溫度下搖動5小時。將該懸浮液過濾，並且將該濾液濃縮。將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中10%-85%乙腈，在Phenomenex® C18 5 μm柱上）進行純化，以給出72 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.46 (t, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.82 (ddd, $J$ = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.34 (d, $J$

= 2.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* =8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 467.9 $(M+H)^+$。



**1674809　實例130：Xiangdong Xu 2-[(2-胺基-6-甲基吡啶-3-基)氧基]-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物229）**

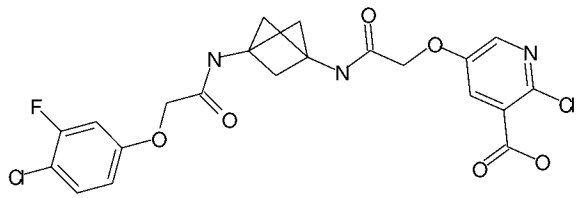
【0517】如在實例127中的描述，除了用2-胺基-6-甲基吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 14.26 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* =8.1, 1.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 449.1 $(M+H)^+$。



**1674906　實例131：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物230）**

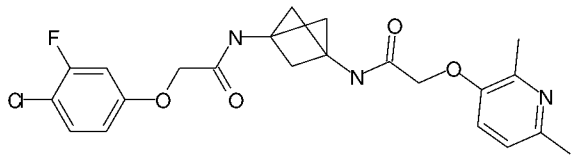
【0518】如在實例127中的描述，除了用5-(三氟甲基)吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz,

DMSO-$d_6$) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58 (dd, $J$ = 15.7, 2.2 Hz, 4H), 7.73 (t, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (t, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J$ = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J$ =9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。MS (ESI+) $m/z$ 488.0 $(M+H)^+$。



**1674913 實例132：Xiangdong Xu 2-氯-5-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙氧基]吡啶-3-甲酸（化合物231）**

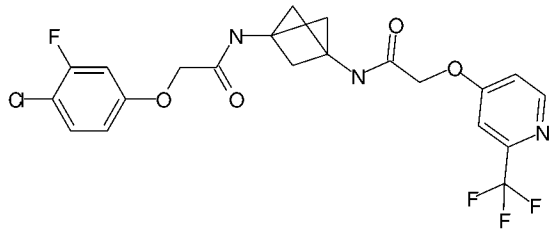
【0519】 如在實例127中的描述，除了用2-氯-5-羥基菸酸取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10.66 (s, 1H), 8.71 (d, $J$ = 19.7 Hz, 2H), 8.11 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 7.46 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, $J$ =9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)。MS (ESI+) $m/z$ 497.9 $(M+H)^+$。



**1675158 實例133：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(2,6-二甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物232）**

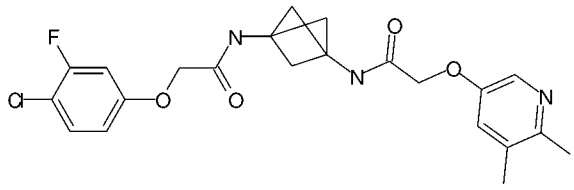
【0520】 如在實例127中的描述，除了用2,6-二甲基吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-

$d_6$) δ ppm 8.73 (d, $J$ = 13.7 Hz, 2H), 7.81 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.05 (dd, $J$ = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J$ =8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.24 (s, 6H)。MS (ESI+) $m/z$ 448.1 $(M+H)^+$。



**1675583　實例134：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物233）**

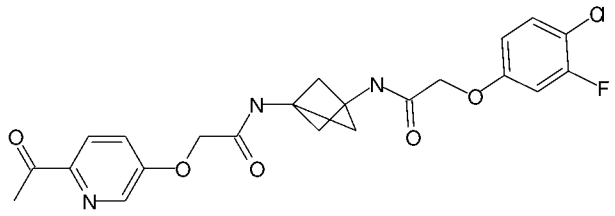
【0521】如在實例127中的描述，除了用2-(三氟甲基)吡啶-4-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.24 (dd, $J$ = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J$ =8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。MS (ESI+) $m/z$ 488.1 $(M+H)^+$。



**1675584　實例135：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(5,6-二甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物234）**

【0522】如在實例127中的描述，除了用5,6-二甲基吡啶-3-醇取代

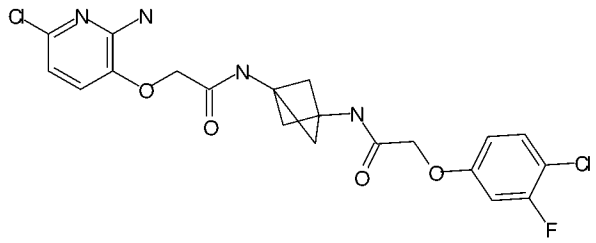
6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^{1H}$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 7.91 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J$ = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, $J$ =9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 6H)。MS (ESI+) $m/z$ 448.1 $(M+H)^+$。




**1675908　實例136：Anurupa Shrestha 2-[(6-乙醯基吡啶-3-基)氧基]-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]0-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物235）**

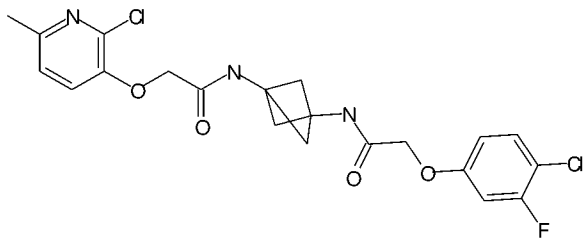
【0523】用實例28A（35 mg，1當量，0.096 mmol）、$K_2CO_3$（27 mg，0.19 mmol）、1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮（27 mg，0.19 mmol）和碘化鉀（1,2 mg，0.07當量，0.05 mmol）填充2.5 mL微波小瓶。向該混合物中添加丙酮（1.5 mL）。在140°C下，將該所得的混合物在Biotage® Initiator微波（0-450 W）中加熱45分鐘。完成後，然後將該混合物過濾，並且將該濾液濃縮至乾燥。將該殘餘物溶解於1：1二甲基亞碸/甲醇中，並且藉由製備型反相HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™柱（30 mm × 150 mm）上進行純化。使用一種梯度的乙腈(A)和在水中的0.1%三氟乙酸(B)在流速50 mL/分鐘（0-0.5分鐘 5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5%-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7 -11.0分鐘線性梯度100%-5% A），以提供該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.39 (d, $J$ = 2.9 Hz, 1H), 7.96 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H),

7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* =9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.28 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 462.3 $(M+H)^+$。



**1675909 實例137：Anurupa Shrestha 2-[(2-胺基-6-氯吡啶-3-基)氧基]-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物236）**

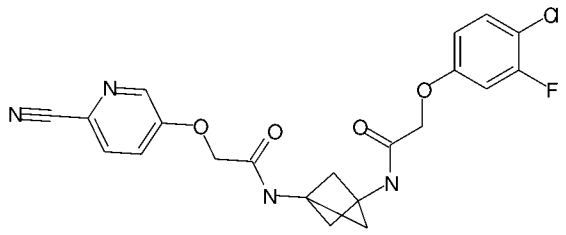
【0524】如在實例136中的描述，除了用2-胺基-6-氯吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.86 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.31 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 469.2 $(M+H)^+$。



**1675910 實例138：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物237）**

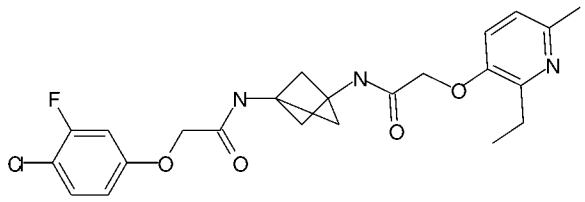
【0525】如在實例136中的描述，除了用2-氯-6-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.86

(ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.31 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 469.2 $(M+H)^+$。



**1675911 實例139：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-氰基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物238）**

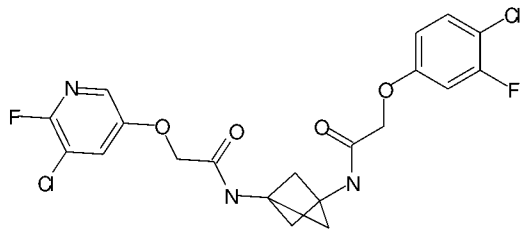
【0526】 如在實例136中的描述，除了用5-羥基吡啶甲腈取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.45 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 445.2 $(M+H)^+$。



**1675912 實例140：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(2-乙基-6-甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物239）**

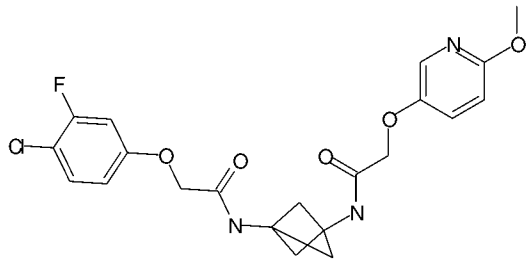
【0527】 如在實例136中的描述，除了用2-乙基-6-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.47

(t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.96 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。MS (APCI) *m/z* 462.3 $(M+H)^+$。



**1675913 實例141：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(5-氯-6-氟吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物240）**

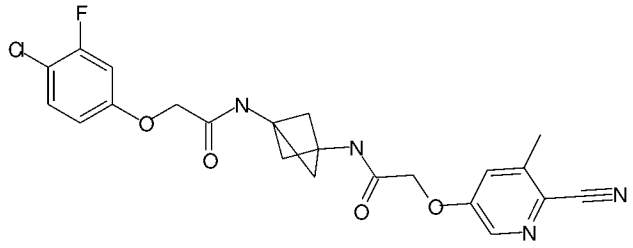
【0528】如在實例136中的描述，除了用5-氯-6-氟吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.92 - 7.84 (m, $_{2H}$), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 472.2 $(M+H)^+$。



**1675914 實例142：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物241）**

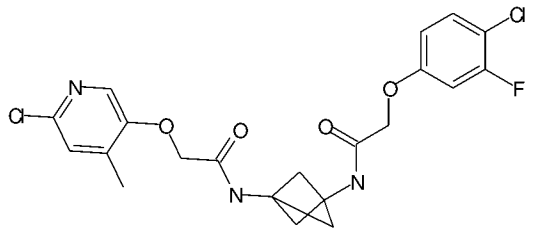
【0529】如在實例136中的描述，除了用6-甲氧基吡啶-3-醇取代1-

(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.83 (dd, $J$ = 3.1, 0.7 Hz, 1H), 7.49 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.05 (dd, $J$ = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J$ = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, $J$ = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.27 (s, 6H)。MS (APCI) $m/z$ 450.2 $(M+H)^+$。



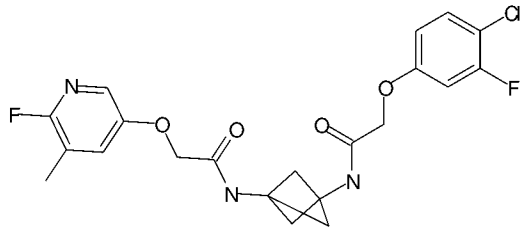
**1675915 實例143：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-氰基-5-甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物242）**

【0530】如在實例136中的描述，除了用5-羥基-3-甲基吡啶甲腈取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.28 (d, $J$ = 2.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.05 (dd, $J$ = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J$ = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 6H)。MS (APCI) $m/z$ 459.1 $(M+H)^+$。



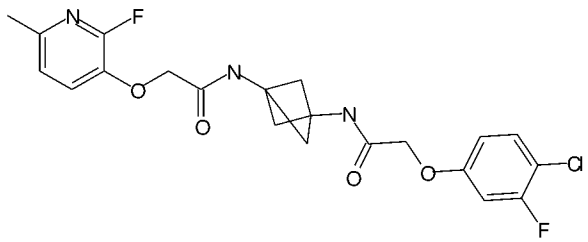
**1675916 實例144：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物243）**

【0531】 如在實例136中的描述，除了用6-氯-4-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.47 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J$ = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.23 (d, $J$ = 0.8 Hz, 3H)。MS (APCI) $m/z$ 468.2 $(M+H)^+$。



**1675917 實例145：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物244）**

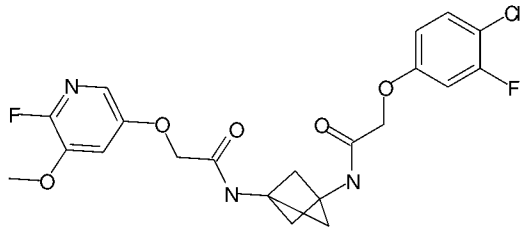
【0532】 如在實例136中的描述，除了用6-氟-5-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.05 (dd, $J$ = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, $J$ = 7.4 Hz, 4H), 2.27 (s, 6H), 2.21 (dt, $J$ = 1.4, 0.7 Hz, 3H)。MS (APCI) $m/z$ 452.2 $(M+H)^+$。



**1675918 實例146：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(2-氟-6-甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺**

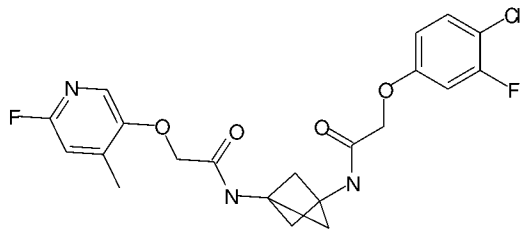
（化合物245）

【0533】 如在實例136中的描述，除了用2-氟-6-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.48 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.10 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.85 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 6H)。MS (APCI) $m/z$ 452.2 $(M+H)^+$。



**1675919 實例147：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-氟-5-甲氧基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物246）**

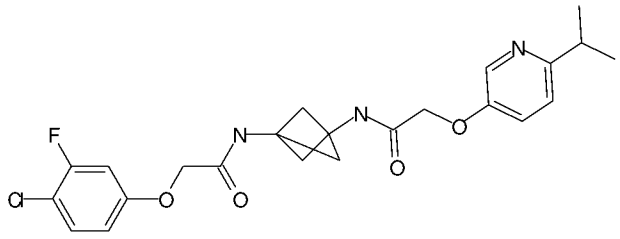
【0534】 如在實例136中的描述，除了用6-氟-5-甲氧基吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.48 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (t, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, $J$ = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J$ = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J$ = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.28 (s, 6H)。MS (APCI) $m/z$ 468.2 $(M+H)^+$。



**1675920 實例148：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-**

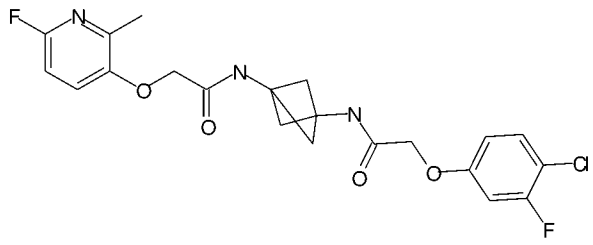
**{2-[(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物247）**

【0535】 如在實例136中的描述，除了用6-氟-4-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.66 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.90 - 6.82(m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 9H)。MS (APCI) $m/z$ 452.2 $(M+H)^+$。



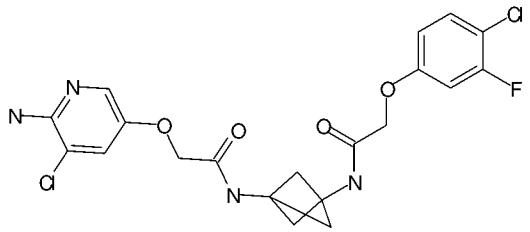
**1675921 實例149：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[6-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物248）**

【0536】 如在實例136中的描述，除了用6-異丙基吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.40 (d, $J$ = 2.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, $J$ = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.79 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, $J$ = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.29 (d, $J$ = 7.0 Hz, 6H)。MS (APCI) $m/z$ 462.3 $(M+H)^+$。



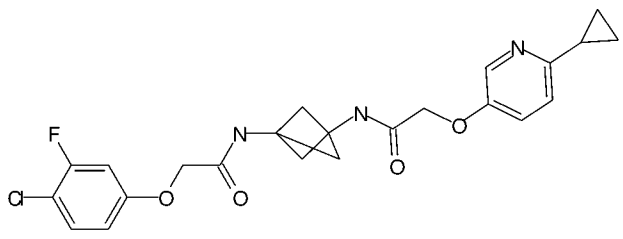
**1675922 實例150：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物249）**

【0537】 如在實例136中的描述，除了用6-氟-2-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.49 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, $_{1H}$), 6.85 (ddd, $J$ = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 6H)。MS (APCI) $m/z$ 452.2 $(M+H)^+$。



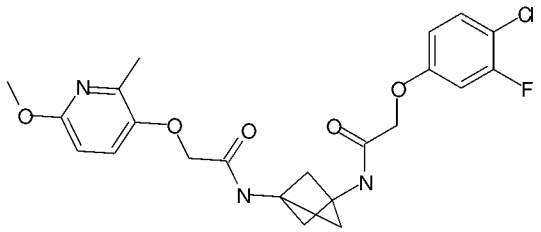
**1675923 實例151：Anurupa Shrestha 2-[(6-胺基-5-氯吡啶-3-基)氧基]-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物250）**

【0538】 如在實例136中的描述，除了用6-胺基-5-氯吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.71 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J$ = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J$ = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)。MS (APCI) $m/z$ 469.2 $(M+H)^+$。



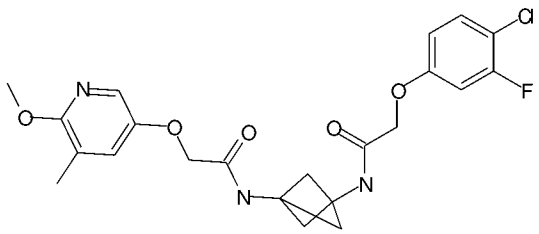
**1675924 實例152：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-環丙基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物251）**

【0539】如在實例136中的描述，除了用6-環丙基吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.28 (d, $J$ = 2.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, $J$ = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.04 (dd, $J$ = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 2H), 1.04 - 0.94 (m, 2H)。MS (APCI) $m/z$ 460.3 $(M+H)^+$。



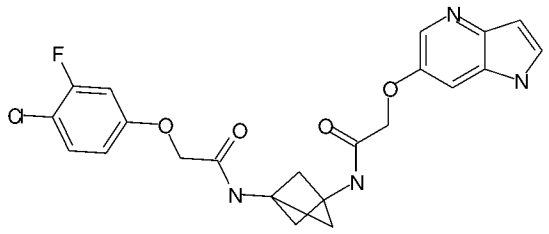
**1675925 實例153：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物252）**

【0540】如在實例136中的描述，除了用6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.47 (t, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J$ = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J$ = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, $J$ = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.78 (s,3H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 6H)。MS (APCI) $m/z$ 464.2 $(M+H)^+$。



**1675926　實例154：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物253）**

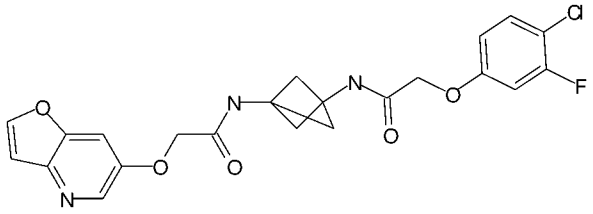
【0541】 如在實例136中的描述，除了用6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.64 (dd, $J$ = 3.0, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, $J$ = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J$ = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.11 (t, $J$ = 0.8 Hz, 3H)。MS (APCI) $m/z$ 464.2 $(M+H)^+$。



**1675927　實例155：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-6-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物254）**

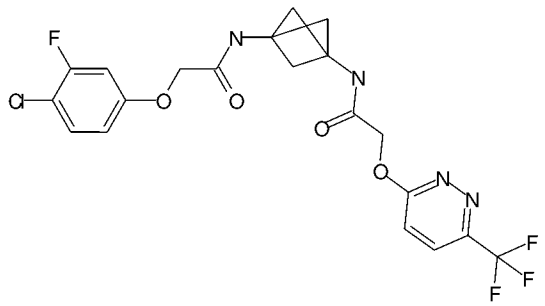
【0542】 如在實例$_{136}$中的描述，除了用1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-6-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.49 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J$ = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.02 (d, $J$ = 3.3 Hz, 1H), 7.48 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dt, $J$ = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, $J$ = 3.3,

0.9 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 12.5 Hz, 6H)。MS (APCI) *m/z* 459.2 $(M+H)^+$。



**1675928　實例156：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(呋喃並[3,2-*b*]吡啶-6-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物255）**

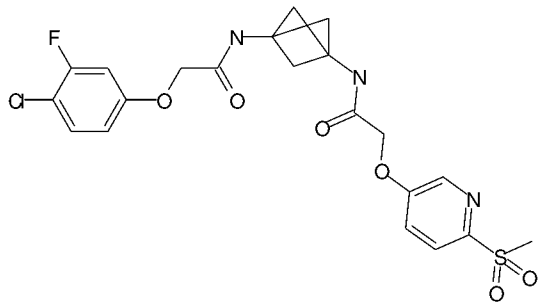
【0543】如在實例136中的描述，除了用呋喃並[3,2-*b*]吡啶-6-醇取代1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.28 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 460.2 $(M+H)^+$。



**1676239　實例157：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[6-(三氟甲基)嗒呯-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物201）**

【0544】向實例112B（0.06 g，0.175 mmol）和3-氯-6-(三氟甲基)嗒呯（0.038 g，0.210 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）的混合物

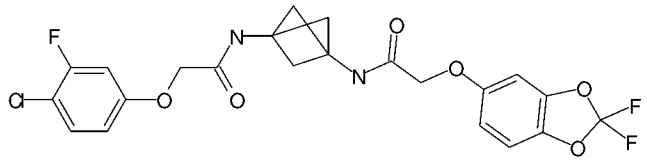
中添加氫化鈉（8.75 mg，0.219 mmol），並且將該反應混合物在室溫下攪拌1.5小時。然後將該混合物在高真空下濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中的10%-85%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® Luna® C18 5 µm 100 Å AXIA™柱（250 mm × 21.2 mm）上）進行純化，以給出26.5 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* =9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 488.9 $(M+H)^+$。



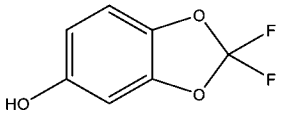
**1676625　實例158：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[6-(甲烷磺醯基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物257）**

【0545】在120°C下，將實例112B（0.06 g，0.175 mmol）、5-氯-2-(甲基磺醯基)吡啶（0.034 g，0.175 mmol）和碳酸銫（0.057 g，0.175 mmol）在*N*-甲基-2-吡咯啶酮（0.5 mL）中的混合物在Biotage® Initiator微波反應器中（0-450 W）中輻射0.5小時。將該反應混合物在高真空下濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（10%-85%乙腈在0.1%三氟乙酸/水中，以25 mL/分鐘在Phenomenex® Luna® C18 5 µm 100 Å AXIA™柱（250 mm × 21.2 mm）上）進行純化，以給出28 mg的呈白色固體的該標題化

合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.68 (d, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 8.60 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J$ = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.12 6.99 (m, 2H), 6.81 (ddd, $J$ =8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)。MS (ESI+) $m/z$ 431.0 $(M+H)^+$。



**1676626　實例159：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物258）**



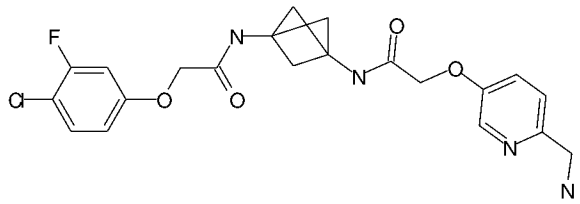
*實例159A：2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-醇*

【0546】在5-10分鐘內，向5-溴-2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯（dioxole）（5.75 mL，42.2 mmol）在四氫呋喃（80 mL）中的冷卻的溶液中添加異丙基氯化鎂在四氫呋喃（28.1 mL，56.1 mmol）中的2.0 M溶液，同時維持溫度在10°C-20°C範圍內。將該反應混合物在相同的溫度下攪拌另外的15分鐘，並然後繼續攪拌過夜允許達到室溫。將反應混合物用冰浴冷卻，經2分鐘逐滴添加三異丙基硼酸酯（12.74 mL，54.9 mmol），並在室溫下攪拌繼續30分鐘。將該反應混合物冷卻至10°C，並且緩慢添加10% $H_2SO_4$溶液（50 mL），導致少量放熱至20°C。在攪拌15分鐘之後，將混合物在水和乙酸乙酯之間分配，並將合併的有機萃取物用飽和的$NaHCO_3$溶液洗滌。將有機層分離，經硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮。將該殘餘物溶解於100 mL的三級丁基甲基醚中，並且冷卻至0°C。緩

慢添加在水中的30%過氧化氫溶液（5.39 mL，52.7 mmol），隨後將水（60 mL）和該混合物攪拌過夜，同時升溫至環境溫度。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用硫代硫酸鈉溶液和鹽水洗滌兩次。將有機層用硫酸鎂乾燥並過濾。將濾液濃縮，並將殘餘物在矽膠上（在庚烷中0-50%乙酸乙酯）進行純化，以給出呈琥珀油的6.43 g的標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.75 (s, 1H), 7.12 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, $J$ =8.7, 2.5 Hz, 1H)。MS (ESI-) $m/z$ 173.1 $(M-H)^-$。

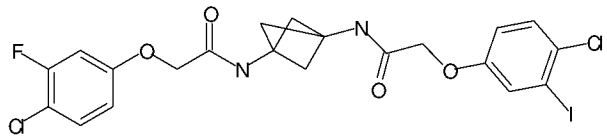
*實例159B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*

【0547】如在實例127中的描述，除了用2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-醇（實例159A）取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.67 (d, $J$ = 9.1 Hz, 2H), 7.46 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, $J$ = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, $J$ =8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。MS (ESI+) $m/z$ 498.9 $(M+H)^+$。

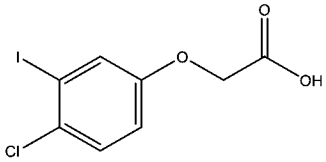



**1676712　實例160：Xiangdong Xu 2-{[6-(胺基甲基)吡啶-3-基]氧基}-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物259）**

【0548】在140°C下，將實例28A（0.038 g，0.089 mmol）、((5-羥基吡啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯（0.04 g，0.178 mmol）、碳酸鉀（0.025 g，0.178 mmol）和碘化鉀（1.036 mg，6.24 μmol）在丙酮（1.5 mL）中的混合物在Biotage® Initiator微波反應器（0-450 W）中攪拌45分鐘。將反應混合物濃縮。將該殘餘物、在二噁烷（1.1 mL）中的4 N HCl和二氯甲烷（5 mL）的混合物在環境溫度下攪拌過夜。濃縮後，將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中的10%-85%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® Luna® C18 5 μm 100 Å AXIA™柱（250 mm × 21.2 mm）上）進行純化，以給出48 mg的呈固體的該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (dd, *J* = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.16 (m, 3H), 7.54 - 7.40 (m, 3H), 7.08 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.12 (q, *J* =5.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 449.1 $(M+H)^+$。



**1677411 實例161：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-碘苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物260）**



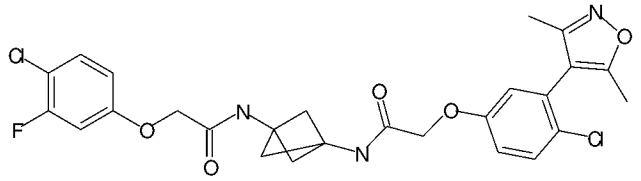
*實例161A：2-(4-氯-3-碘苯氧基)乙酸*

【0549】如在實例129A中的描述，除了用甲基 4-氯-3-碘苯酚取代4-氯-3-硝基苯酚來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ

ppm 12.97 (s, $_{1H}$), 7.46 7.38 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H)。

*實例161B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-碘苯氧基)乙醯胺基]二環-[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺*

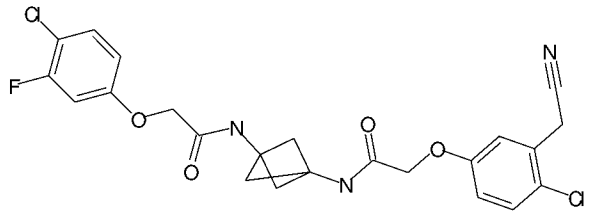
【0550】 如在實例124B中的描述，除了用實例161A取代2-(4-氯-3-(甲氧基羰基)苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.73 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.56 7.46 (m, 3H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* =11.4 Hz, 4H), 2.28 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 578.8 $(M+H)^+$。



**1677418 實例162：Xiangdong Xu 2-[4-氯-3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)苯氧基]-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物261）**

【0551】 將實例161B（0.1 g，0.173 mmol）、(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸（0.036 g，0.259 mmol）和碳酸鈉（0.173 mL，0.345 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的混合物脫氣並用氬氣吹掃。然後添加雙(三苯基膦)氯化鈀(II)（0.012 g，0.017 mmol），並且將該混合物用氬氣鼓泡5分鐘。將該管密封，並且然後在145°C下在Biotage® Initiator微波反應器中（0-450 W）加熱60分鐘。將該懸浮液冷卻並且過濾，並且將該濾液在真空下濃縮。將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中的15%-95%乙腈，以25 mL/分鐘，在Phenomenex® Luna® C18 5 µm

100 Å AXIA™柱（250 mm × 21.2 mm）上）進行純化，以給出62 mg的呈灰白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.98 (d, $J$ =3.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.10 (s, 3H)。MS (ESI+) $m/z$ 548.0 $(M+H)^+$。



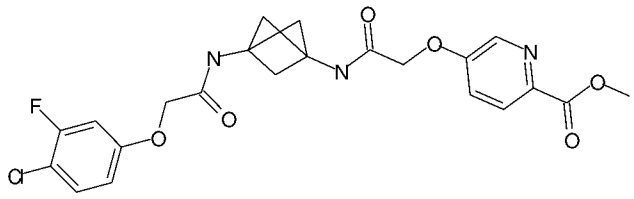
**1677802　實例163：Xiangdong Xu 2-[4-氯-3-(氰基甲基)苯氧基]-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物262）**

【0552】如在實例162描述的程式中獲得作為副產物的該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.71 (d, $J$ = 15.1 Hz, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.15 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, $J$ = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J$ = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (d, $J$ =7.8 Hz, 4H), 4.03 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。MS (ESI+) $m/z$ 492.0 $(M+H)^+$。

**1677900　實例164：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[6-(1-羥基乙基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物263）**

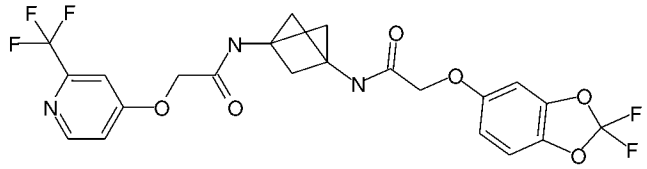
【0553】在140°C下，將實例28A（0.1 g，0.235 mmol）、1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮（0.065 g，0.471 mmol）、碳酸鉀（0.065 g，0.471 mmol）和碘化鉀（2.73 mg，0.016 mmol）在丙酮（2.0 mL）中的混合

物在Biotage® Initiator微波反應器（0-450 W）中攪拌45分鐘。將該懸浮液過濾，並且將該濾液濃縮。將在甲醇中的該殘餘物和$NaBH_4$（0.089 g，2.35 mmol）在環境溫度下攪拌過夜。將該反應混合物濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中的10%-85%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® Luna® C18 5 μm 100 Å AXIA™柱（250 mm × 21.2 mm）上）進行純化，以給出59 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.74 (d, *J* = 26.6 Hz, 2H), 8.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.60 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.85 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.37 (d, *J* =6.5 Hz, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 464.0 $(M+H)^+$。

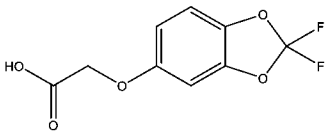



**1678650 實例165：Xiangdong Xu 甲基5-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環-[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙氧基]吡啶-2-甲酸酯（化合物264）**

【0554】 如在實例127中的描述，除了用5-羥基吡啶甲酸甲酯取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* =9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 431.0 $(M+H)^+$。

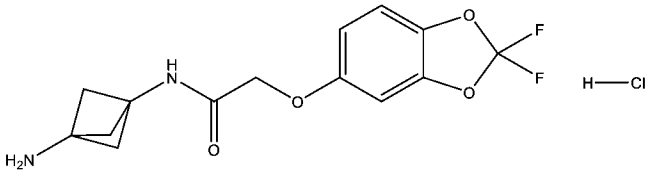


**1678725 實例166：Xiangdong Xu 2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]-*N*-[3-(2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物265）**



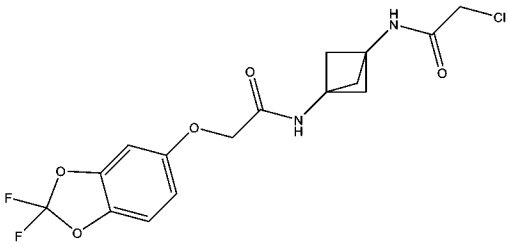
*實例166A：2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸*

【0555】 如在實例129A中的描述，除了用實例159A取代4-氯-3-硝基苯酚來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 13.10 (s, 1H), 7.30 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, $J$ = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H)。



*實例166B：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙醯胺鹽酸鹽*

【0556】 如在實例9A和實例9B中的描述，除了用2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸（實例166A）取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.01 (s, 3H), 8.88 (s, 1H), 7.29 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, $J$ = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.21 (s, 6H)。

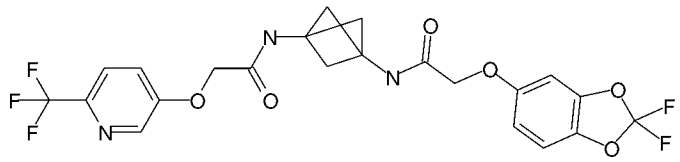


*實例166C：2-氯-N-(3-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*

【0557】如在實例28A中的描述，除了用實例166B取代實例27D來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* =8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 388.9 $(M+H)^+$。

*實例166D：2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]-N-[3-(2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺*

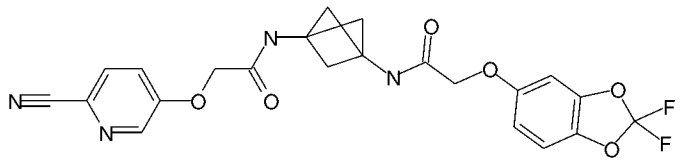
【0558】如在實例127中的描述，除了用實例166C取代實例28A，並且用2-(三氟甲基)吡啶-4-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* =8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 516.0 $(M+H)^+$。



**1679148 實例167 Xiangdong Xu 2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜**

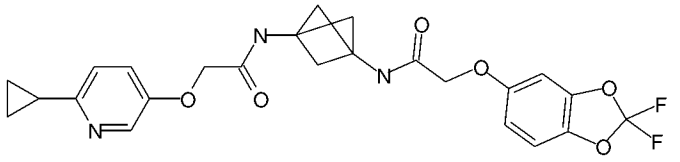
**環戊二烯-5-基)氧基]-*N*-[3-(2-{[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物266）**

【0559】 如在實例127中的描述，除了用實例166C取代實例28A，並且用6-(三氟甲基)吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* =8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* .516.0 $(M+H)^+$。



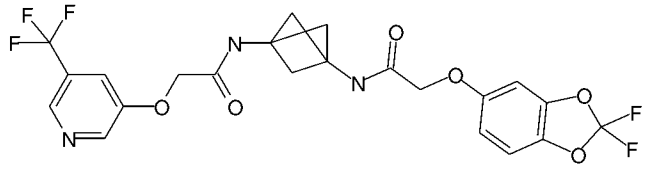
**1679149 實例168：Xiangdong Xu 2-[(6-氰基吡啶-3-基)氧基]-*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物267）**

【0560】 如在實例127中的描述，除了用實例166C取代實例28A，並且用5-羥基吡啶甲腈取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.$_{51}$ (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* =8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (ESI-) *m/z* 470.9 $(M-H)^-$。



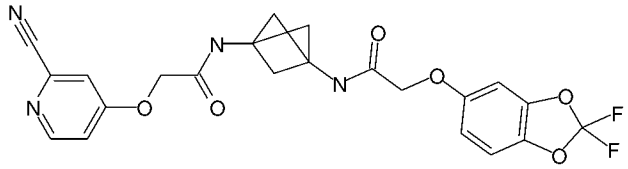
**1679150 實例169：Xiangdong Xu 2-[(6-環丙基吡啶-3-基)氧基]-*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物268）**

【0561】 如在實例127中的描述，除了用實例166C取代實例28A，並且用6-環丙基吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.69 (d, *J* = 20.8 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 15.3, 8.9 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.10 (tt, *J* = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 1.04 0.92 (m, 2H), 0.88 (dt, *J* =4.8, 3.1 Hz, 2H)。MS (ESI+) *m/z* 488.1 $(M+H)^+$。



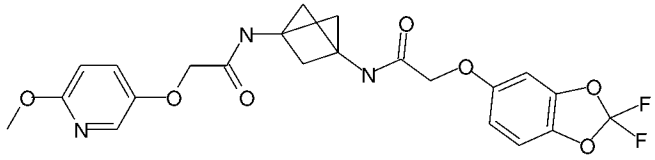
**1679151 實例170：Xiangdong Xu 2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]-*N*-[3-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物269）**

【0562】 如在實例127中的描述，除了用實例166C取代實例28A，並且用5-(三氟甲基)吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 15.2, 2.2 Hz, 2H), 7.71 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* =8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 516.0 $(M+H)^+$。



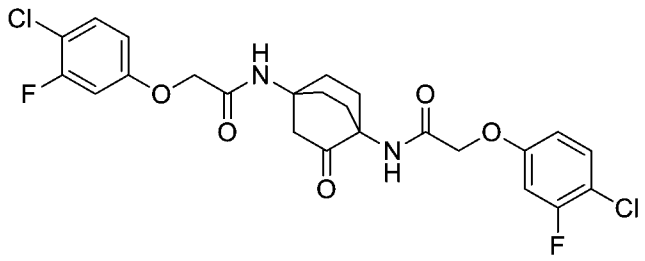
**1679152 實例171：Xiangdong Xu 2-[(2-氰基吡啶-4-基)氧基]-*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物270）**

【0563】 如在實例127中的描述，除了用實例166C取代實例28A，並且用4-羥基吡啶甲腈取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.52 (d, $J$ = 5.8 Hz, 1H), 7.65 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.33 7.21 (m, 2H), 7.10 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, $J$ =8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (ESI+) $m/z$ 473.0 $(M+H)^+$。

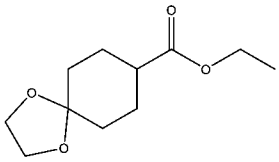


**1679153 實例172：Xiangdong Xu 2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]-*N*-(3-{2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物271）**

【0564】 如在實例127中的描述，除了用實例166C取代實例28A，並且用6-甲氧基吡啶-3-醇取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.65 (d, $J$ = 1.6 Hz, 2H), 7.81 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, $J$ = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.29 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 6.78 6.69 (m, 2H), 4.40 (d, $J$ =3.2 Hz, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)。MS (ESI+) $m/z$ 478.1 $(M+H)^+$。

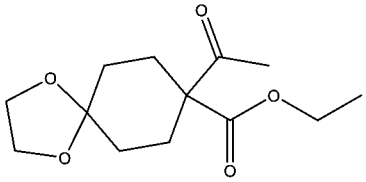


**1681276 實例173：Xiangdong Xu *N*,*N*'-(2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物272）**



*實例173A：1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯*

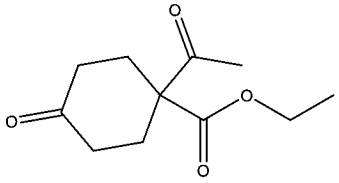
【0565】在120°C下，用迪安-斯達克分水器（Dean-Stark trap）裝置將4-側氧基環己烷甲酸乙酯（11.70 mL，73.4 mmol）、乙烷-1,2-二醇（12.29 mL，220 mmol）和對甲苯磺酸一水合物（1.397 g，7.34 mmol）在甲苯（200 mL）中的混合物攪拌180分鐘。將該反應混合物用*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺中和，並且濃縮。將該殘餘物在矽膠（在庚烷中0-30%乙酸乙酯）上進行純化，以給出12.77 g的呈澄清的油的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 2.32 (tt, *J* = 10.4, 3.8 Hz, 1H), 1.83 1.71 (m, 2H), 1.66 1.57 (m, 1H), 1.62 1.38 (m, 5H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。



*實例173B：8-乙醯基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯*

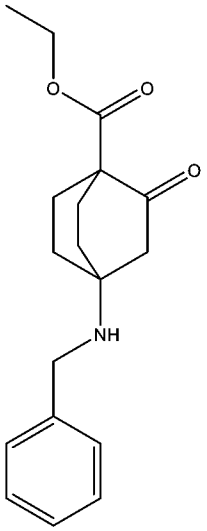
【0566】在0°C下，向二異丙基胺（5.19 mL，36.4 mmol）在25 mL的四氫呋喃的溶液中緩慢添加正丁基鋰（14.56 mL，2.5 M在己烷中）低於5°C。攪拌30分鐘後，將該溶液冷卻至-78°C，在氮氣下，緩慢

添加1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯（6.0 g，28.0 mmol）在四氫呋喃（3 mL）中的溶液，並且將該混合物在相同溫度下攪拌30分鐘。然後緩慢添加乙醯氯（2.59 mL，36.4 mmol）以維持溫度低於-60°C，並將混合物在-70°C下攪拌2小時。將該反應用飽和的水性$NH_4Cl$溶液淬滅，並且將該水性混合物用乙酸乙酯萃取。將該有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。將該濾液濃縮，並且將該殘餘物在矽膠（在庚烷中0-70%乙酸乙酯)上進行純化，以給出6.78 g的該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 4.19 4.11 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.10 2.01 (m, 2H), 1.90 (ddd, *J* = 13.9, 9.6, 4.6 Hz, 2H), 1.54 (th, *J* = 13.6, 4.7 Hz, 4H), 1.18 (dd, *J* = 7.6, 6.5 Hz, 3H)。



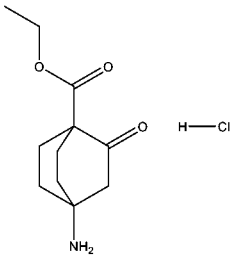
*實例173C：1-乙醯基-4-側氧基環己烷甲酸乙酯*

【0567】將實例173B（6.5 g，25.4 mmol）和HCl（21.13 mL，127 mmol）在丙酮（60 mL）中的混合物在環境溫度下攪拌過夜。將該混合物濃縮，並且將該殘餘物吸收在二氯甲烷中。將該有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。將該濾液濃縮以給出5.46 g的該標題化合物，未經進一步純化而使用。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.35 2.07 (m, 8H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。



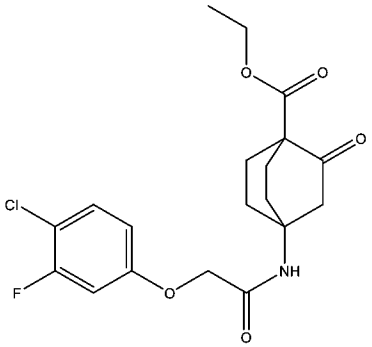
*實例173D：4-(苄基胺基)-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯*

【0568】在130°C下，在迪安-斯達克分水器（Dean-Stark trap）裝置中，將1-乙醯基-4-側氧基環己烷甲酸乙酯（實例173C，9.7 g，45.7 mmol）、苄基胺（14.98 mL，137 mmol）和對甲苯磺酸一水合物（0.087 g，0.457 mmol）在甲苯（100 mL）中的混合物攪拌過夜。將該混合物濃縮，並且將該殘餘物與50 mL的乙酸乙酯和100 mL和3 N水性HCl的混合物攪拌30分鐘。藉由過濾將該沈澱物收集，用乙酸乙酯/庚烷的混合物洗滌，並且風乾以給出11.3 g的呈鹽酸鹽的該標題化合物。將該濾液用6 N水性NaOH中和，並且用乙酸乙酯（100 mL x 2）萃取。將該有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。將該濾液濃縮，並且將該殘餘物在矽膠（在庚烷中0-70%乙酸乙酯)上進行純化，以給出另外的0.77 g的呈黃色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.73 (t, $J$ = 6.2 Hz, 2H), 7.87 7.12 (m, 5H), 4.09 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.08 (dt, $J$ = 20.7, 13.4 Hz, 6H), 1.16 (t, $J$ =7.1 Hz, 3H)。MS (ESI+) $m/z$ 302.1 $(M+H)^+$。



*實例173E：4-胺基-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯鹽酸鹽*

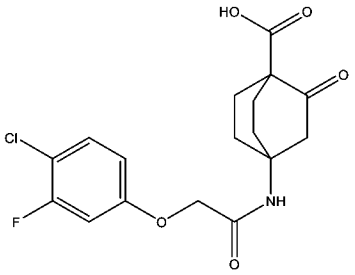
【0569】向在50 mL壓力瓶中的乙基4-(苄基胺基)-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸酯鹽酸鹽（實例173D，11.2 g，33.2 mmol）在四氫呋喃（110 mL）中的混合物中添加20% $Pd(OH)_2/C$，潮濕的（2.2 g，1.598 mmol），並且將該反應混合物在50°C下在50 psi的氫下搖動22小時。將該反應混合物冷卻至環境溫度，並過濾，用1000 mL的甲醇洗滌該等固體。將該濾液濃縮，以給出7.9 g的呈淡黃色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.46 (s, 3H), 4.07 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.17 2.05 (m, 2H), 2.04 1.78 (m, 6H), 1.14 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H)。



*實例173F：4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯*

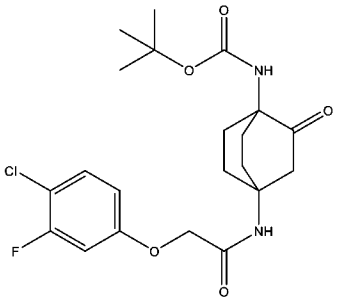
【0570】向實例173E（7.8 g，31.5 mmol）、*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（22.00 mL，126 mmol）和2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（7.41 g，36.2 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（200 mL）的懸浮液中添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)

（14.97 g，39.4 mmol），並且將該所得的棕色溶液在環境溫度下攪拌16小時。添加水，並且將該混合物攪拌15分鐘。藉由過濾將該沈澱物收集，用水洗滌，並且風乾以給出12.1 g的呈灰白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.45 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, $J$ = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 6H), 1.14 (t, $J$ =7.1 Hz, 3H)。MS (ESI+) $m/z$ 398.0 $(M+H)^+$。



*實例173G：4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸*

【0571】將實例173F（11.37 g，28.6 mmol）和氫氧化鈉（7.15 mL，57.2 mmol）（8 M溶液）在甲醇（100 mL）中的懸浮液在環境溫度下攪拌16小時。將該反應混合物濃縮，並且將該殘餘物用1 N水性HCl酸化。將沈澱物藉由過濾收集並在真空烘箱中乾燥以給出9.9 g的呈白色固體的標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J$ =11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 7H)。MS (ESI-) $m/z$ 368.1 $(M-H)^-$。



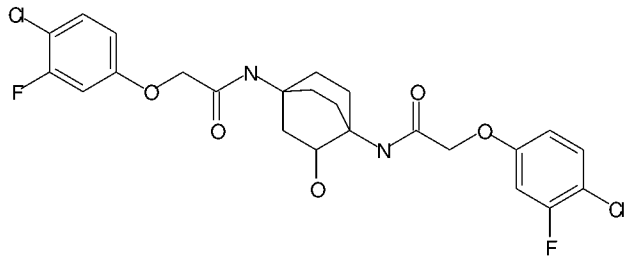
*實例173H：(4-(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯*

【0572】將實例173G（0.33 g，0.892 mmol）、二苯基磷醯基疊氮化物（0.193 mL，0.892 mmol）和三乙胺（0.124 mL，0.892 mmol）在甲苯（3 mL）中的混合物在110°C下加熱約45分鐘。向該所得的黃色溶液中添加三級丁醇（0.427 mL，4.46 mmol），並且將該反應混合物在約110°C下加熱約16小時。將該混合物濃縮，並且將該殘餘物在飽和的$NaHCO_3$和乙酸乙酯之間分配。將該有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。將該濾液濃縮，並且將該殘餘物在矽膠（在庚烷中10%-100%乙酸乙酯）上進行純化，以給出106 mg的呈白色固體的該標題化合物。

*實例173I：N,N'-(2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]*

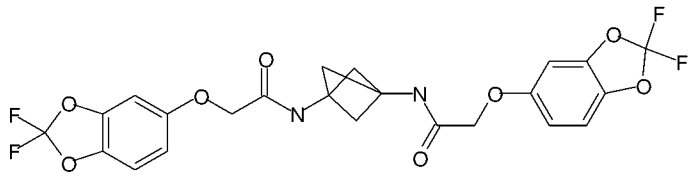
【0573】將實例173H（0.1 g，0.227 mmol）和4 N氯化氫在二噁烷（4.0 mL，16.00 mmol）中的混合物在環境溫度下攪拌約45分鐘。然後將該混合物濃縮，並且將該殘餘物不經進一步純化而使用。將2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（0.058 g，0.284 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.198 mL，1.134 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2.000 mL）中的該殘餘物的混合物用2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.129 g，0.340 mmol）處理，並且將該反應混合物在環境溫度下攪拌過夜。將該混合物在高真空下濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中20%-95%乙腈，以25 mL/分鐘，在Phenomenex® Luna® C18 5 µm 100 Å AXIA™柱（250 mm × 21.2 mm）上）進行純化，以給出96 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H

NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (td, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 7.03 (ddd, *J* = 15.1, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.80 (dddd, *J* = 10.3, 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.45 2.33 (m, 2H), 2.08 1.91 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.80 (td, *J* =11.8, 4.5 Hz, 2H)。MS (ESI+) *m/z* 527.0 $(M+H)^+$。



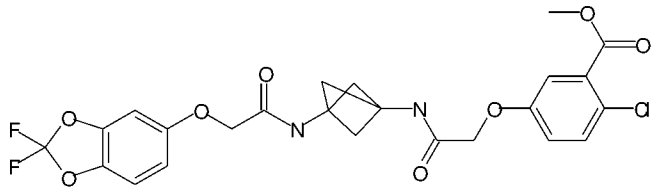
**1682397　實例174：Xiangdong Xu *N*,*N*'-(2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物273）**

【0574】將實例173（65 mg，0.123 mmol）和四氫硼酸鈉（23.32 mg，0.616 mmol）在甲醇/二氯甲烷（1.0 mL，1：1）的混合物中的混合物在環境溫度下攪拌1小時。將該混合物濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中20%-95%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® Luna® C18 5 µm 100 Å AXIA™柱（250 mm × 21.2 mm）上）進行純化，以給出54 mg的呈淡棕色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.49 7.39 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 12.5, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.78 (dddd, *J* = 9.0, 7.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.04 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.00 (dt, *J* = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 12.2, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 12.3, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 1.88 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.86 1.78 (m, 1H), 1.75 (ddd, *J* =12.9, 7.8, 2.4 Hz, 4H)。MS (ESI+) *m/z* 528.9 $(M+H)^+$。



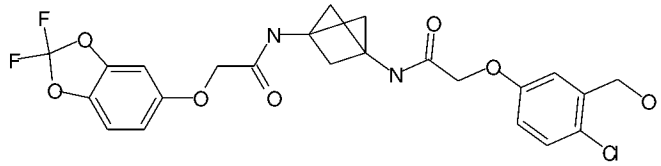
**1682468 實例175：Xiangdong Xu *N*,*N*'-(二環[1.1.1]戊烷-1,3-二基)雙{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺}（化合物274）**

【0575】 如在實例124B中的描述，除了用實例166B取代實例9B，並且用實例166A取代2-(4-氯-3-(甲氧基羰基)苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.65 (s, 2H), 7.28 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, $J$ = 2.6 Hz, 2H), 6.73 (dd, $J$ =8.9, 2.6 Hz, 2H), 4.41 (s, 4H), 2.24 (s, 6H)。MS (ESI+) $m/z$ 526.8 $(M+H)^+$。



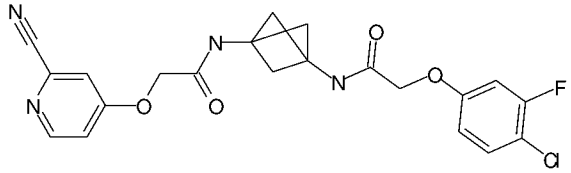
**1682469 實例176：Xiangdong Xu 2-氯-5-{2-[(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基]-2-側氧基乙氧基}苯甲酸甲酯（化合物275）**

【0576】 如在實例124B中的描述，除了用實例166B取代實例9B來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.47 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 7.30 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.19 7.09 (m, 2H), 6.75 (dd, $J$ =8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (s, 6H)。MS (ESI-) $m/z$ 536.8 $(M-H)^-$。



**1682708 實例177：Xiangdong Xu 2-[4-氯-3-(羥基甲基)苯氧基]-*N*-(3-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物276）**

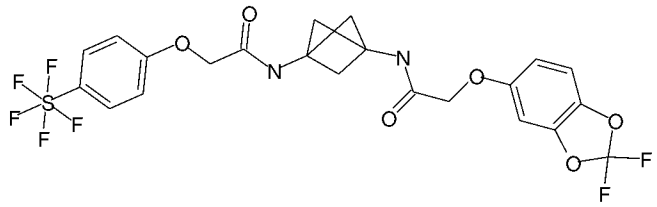
【0577】 將實例176（0.07，0.130 mmol）和四氫化硼酸鋰（0.028 g，1.299 mmol）在四氫呋喃（2.0 mL）中的混合物在40°C下攪拌24小時。將該反應混合物在高真空下濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中10%-95%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® Luna® C18 5 µm 100 Å AXIA™柱（250 mm × 21.2 mm）上）進行純化，以給出23 mg的呈淡黃色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.70 (d, $J$ = 16.9 Hz, 2H), 7.31 (dd, $J$ = 10.7, 8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, $J$ = 14.7, 2.9 Hz, 2H), 6.84 (dd, $J$ = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, $J$ = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (d, $J$ =8.4 Hz, 4H), 2.27 (s, 6H)。MS (ESI-) $m/z$ 509.0 $(M-H)^-$。



**1683249 實例178：Xiangdong Xu 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(2-氰基吡啶-4-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物277）**

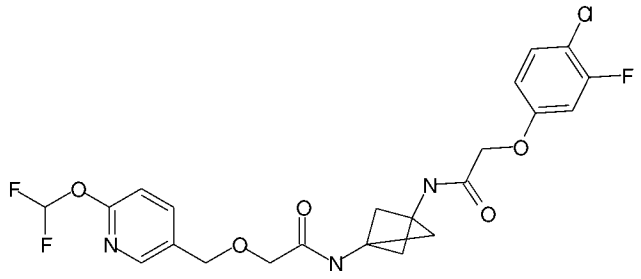
【0578】 如在實例127中的描述，除了用4-羥基吡啶甲腈取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ

ppm 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 8.49 (m, 1H), 7.68 7.63 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* =9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 445.0 $(M+H)^+$。



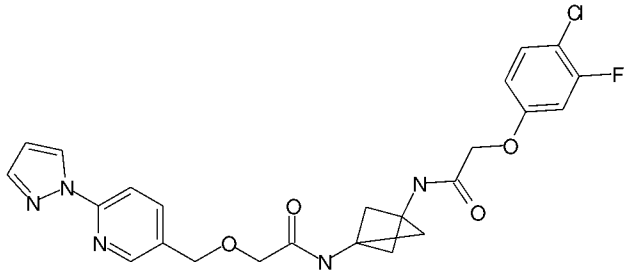
**1683282 實例179：Xiangdong Xu 2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]-*N*-(3-{2-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物278）**

【0579】如在實例127中的描述，除了用實例166C取代實例28A，並且用4-(五氟硫醇)苯酚取代6-氯-5-甲基吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 6.73 (dd, *J* =8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 572.9 $(M+H)^+$。



**1683287 實例180：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物279）**

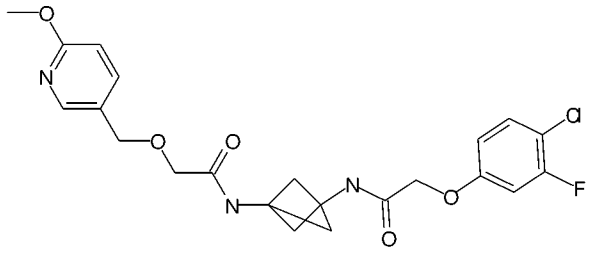
【0580】用實例112B（35 mg，1當量，0.102 mmol）、$Cs_2CO_3$（66 mg，0.2 mmol）、5-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶（39 mg，0.2 mmol）和碘化鉀（1.2 mg，0.07當量，0.07 mmol）填充2.5 mL微波小瓶。添加丙酮（1.5 mL）。在140°C下，將該所得的混合物在Biotage® Initiator微波反應器（0-450 W）中加熱45分鐘。完成後，然後將該混合物過濾，並且濃縮至乾燥。將該殘餘物溶解於1：1二甲基亞碸/甲醇中，並且藉由製備型反相HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™柱（30 mm × 150 mm）上進行純化。使用一種梯度的乙腈(A)和在水中的0.1%三氟乙酸(B)在流速50 mL/分鐘（0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度5%-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11.0分鐘線性梯度100%-5% A），以提供該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.32 - 8.21 (m, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 500.1 $(M+H)^+$。




**1683288　實例181：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基]甲氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物280）**

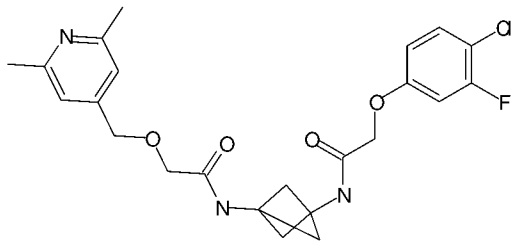
【0581】如在實例180中的描述，除了用5-(氯甲基)-2-(1*H*-吡唑-1-

基)吡啶取代5-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.60 (dd, $J$ = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.51 - 8.45 (m, 1H), 8.00 (dd, $J$ = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, $J$ = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, $J$ = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.47 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, $J$ = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.58 (dd, $J$ = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。MS (APCI) $m/z$ 500.2 $(M+H)^+$。



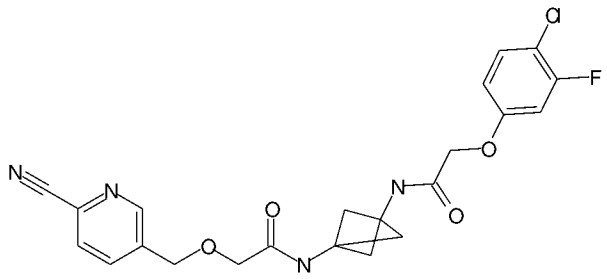
**1683289 實例182：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物281）**

【0582】 如在實例180中的描述，除了用5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶取代5-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.13 (dd, $J$ = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, $J$ = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, $J$ = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 4.46 (d, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。MS (APCI) $m/z$ 464.2 $(M+H)^+$。



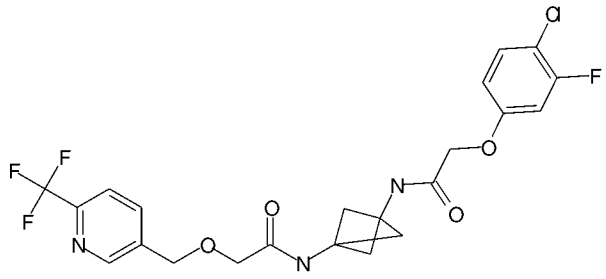
**1683290 實例183：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)甲氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物282）**

【0583】 如在實例180中的描述，除了用4-(氯甲基)-2,6-二甲基吡啶取代5-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.66 (s, 2H), 7.48 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.27 (s, 6H)。MS (APCI) $m/z$ 462.2 $(M+H)^+$。



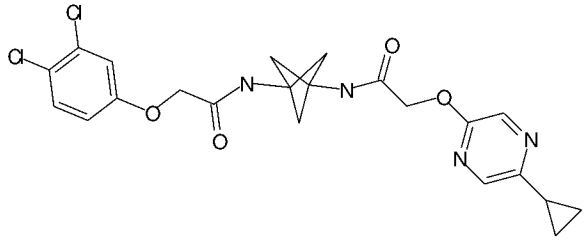

**1683291 實例184：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-氰基吡啶-3-基)甲氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物283）**

【0584】 如在實例180中的描述，除了用5-(氯甲基)吡啶甲腈鹽酸鹽取代5-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.82 - 8.74 (m, 1H), 8.02 (qd, $J$ = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, $J$ = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。MS (APCI) $m/z$ 459.1 $(M+H)^+$。

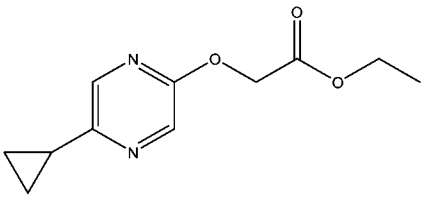


**1683292　實例185：Anurupa Shrestha 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物284）**

【0585】 如在實例180中的描述，除了用5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶取代5-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (ddd, *J* = 8.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 502.1(M+H)$^+$。

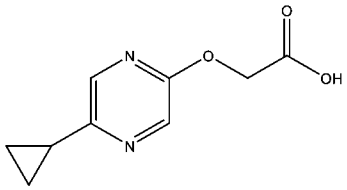


**1671327　實例186：Qingwei Zhang 2-[(5-環丙基吡啉-2-基)氧基]-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物285）**



*實例186A：2-((5-環丙基吡啉-2-基)氧基)乙酸乙酯*

【0586】 在室溫下，向在四氫呋喃（40 mL）中的2-羥基乙酸乙酯（1.475 g，14 mmol）中添加三級丁醇鉀（20 mL，1 M在四氫呋喃中，20 mmol）。5分鐘後，添加在四氫呋喃（5 mL）中的2-溴-5-環丙基吡啡（1.752 g，8.8 mmol）。將該混合物在室溫下攪拌2天。將該反應藉由添加水（20 mL）淬滅，並且然後用乙酸乙酯（100 mL）萃取。將該有機相濃縮以給出1.97 g的呈固體的2-((5-環丙基吡啡-2-基)氧基)乙酸乙酯。LC/MS (ESI+) *m/z* 223 $(M+H)^+$。



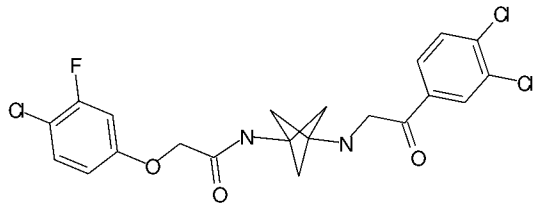
*實例186B：2-((5-環丙基吡啡-2-基)氧基)乙酸*

【0587】 向2-((5-環丙基吡啡-2-基)氧基)乙酸乙酯（1.96 g，8.8 mmol）在甲醇（8 mL）中的溶液中添加2 M水性氫氧化鉀溶液（11 mL）。將該混合物在室溫下攪拌2小時並且濃縮。然後將該水性混合物用乙酸乙酯（80 mL）萃取。然後將水相用2 N水性HCl溶液酸化至約pH 3，並且然後用乙酸乙酯（100 mL x 2）萃取。將該合併的有機相經$Na_2SO_4$乾燥。將該有機相過濾，並且濃縮，以給出0.6 g的呈固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.13 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.80 (m, 2H)。MS (ESI+) *m/z* 195 $(M+H)^+$。

*實例186C：2-[(5-環丙基吡啡-2-基)氧基]-N-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺*

【0588】 向*N*-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽（0.169 g，0.5 mmol，實例6C）和2-((5-環丙基吡啡-2-基)氧

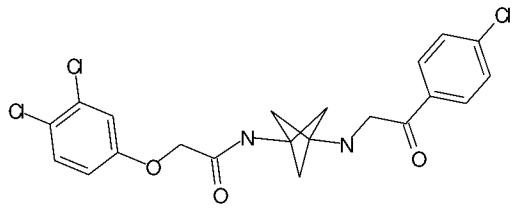
基)乙酸（實例186B，0.097 g，0.5 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）中的混合物中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.194 g，1.5 mmol），隨後添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（0.209 g，0.55 mmol，HATU）。將該混合物在室溫下攪拌3小時，並且然後用二氯甲烷（60 mL）稀釋。將該混合物用水（50 mL x 2）和0.02 M水性$Na_2CO_3$溶液（50 mL x 2）洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並且濃縮，以給出0.24 g的固體殘餘物。將該固體溶解於乙酸乙酯/甲醇（1：1，3 mL）中，並且藉由快速柱層析在矽膠（80 g）上用庚烷和乙酸乙酯（10%至60%）洗脫進行純化，以給出81 mg的呈白色固體的該標題化合物（34%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8, 1H), 7.24 (d, J = 2, 1H), 6.98 (dd, J = 8, 2, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.13 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.82 (m, 2H)。MS (ESI+) *m/z* 477 $(M+H)^+$。




**1675841　實例187：Qingwei Zhang 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(3,4-二氯苯基)-2-側氧基乙基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物286）**

【0589】將*N*-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽（實例112A，0.096 g，0.3 mmol）、2-溴-1-(3,4-二氯苯基)乙酮（0.096 g，0.36 mmol）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.116 g，0.9

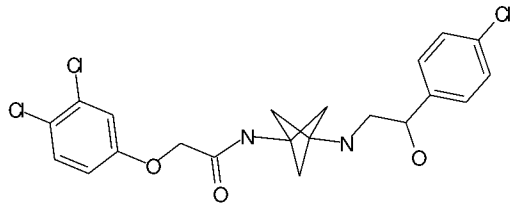
mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.6 mL）中的混合物在室溫下攪拌1小時. 將該反應混合物用乙酸乙酯（40 mL）稀釋，並且用0.1 M水性$Na_2HPO_3$溶液（60 mL x 3）洗滌。將該有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並且濃縮以給出0.16 g的固體殘餘物。將該固體溶解於乙酸乙酯（1.5 mL）中，並且藉由快速柱層析在矽膠（80 g）上用庚烷和乙酸乙酯（70%至100%）洗脫進行純化，以給出40 mg的呈白色固體的該標題化合物（28%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2, 1H), 7.94 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.82 (d, J = 8, 1H), 7.48 (t, J = 8, 1H), 7.07 (dd, J =8, 2, 1H), 6.85 (dd, J = 8, 2, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.97 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 471 $(M+H)^+$。



**1677426　實例188：Qingwei Zhang *N*-(3-{[2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺（化合物287）**

【0590】向在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1 mL）中的*N*-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽（0.338 g，1 mmol，實例6C）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.45 g，3.5 mmol）中添加在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.5 mL）中的2-氯-1-(4-氯苯基)乙酮（0.208 g，1.1 mmol）。將該混合物在45°C下攪拌2小時。將該反應混合物用乙酸乙酯（100 mL）稀釋，並且用0.1 M水性$Na_2HPO_3$溶液（80 mL x 3）洗滌。將該有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並且濃縮，以給出0.46 g的殘餘物。將

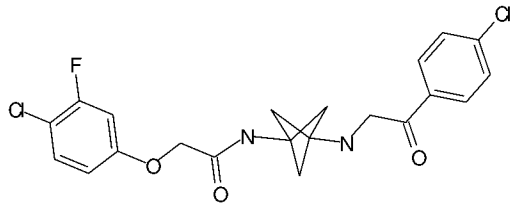
該殘餘物溶解於乙酸乙酯（2 mL）中，並且藉由快速柱層析在矽膠（80 g）上用庚烷和乙酸乙酯（70%至100%）洗脫進行純化，以給出286 mg的呈白色固體的該標題化合物（63%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8, 2H), 7.60 (d, J = 8, 2H), 7.54 (d, J = 8, 1H), 7.25 (d, J = 2, 1H), 6.98 (dd, J = 8, 2, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.96 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 453 $(M+H)^+$。



**1677594　實例189：Qingwei Zhang *N*-(3-{[2-(4-氯苯基)-2-羥基乙基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺（化合物288）**

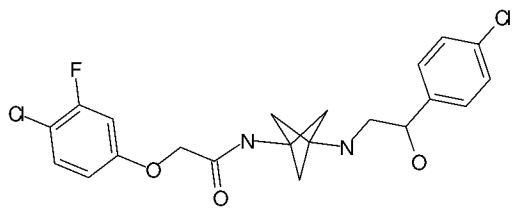
【0591】將*N*-(3-{[2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺（實例188，0.254 g，0.56 mmol）和硼氫化鈉（0.085 g，2.24 mmol）在甲醇（2 mL）中的混合物在室溫下攪拌過夜。添加1 N水性HCl（1.5 mL）。將該混合物在室溫下攪拌1小時，並且用2 M水性碳酸鈉溶液鹼化至約pH 10。將該混合物用乙酸乙酯（25 mL x 3）萃取。將該有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並且濃縮以給出0.26 g的殘餘物。將該殘餘物溶解於乙酸乙酯（2 mL）中，並且藉由快速柱層析在矽膠（40 g）上用乙酸乙酯和甲醇（0至8%）洗脫進行純化，以給出182 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.25 (t, J = 2, 1H), 6.98 (dd, J =8, 2, 1H), 5.35 (d, J = 5, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.58 (d, J = 8, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.95 (m, 6H)。MS (ESI+) *m/z*

455 $(M+H)^+$。



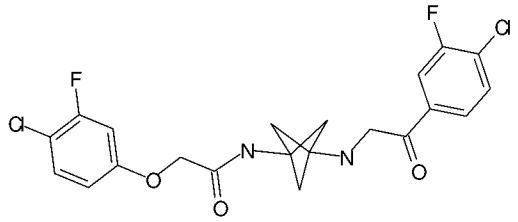
**1678367 實例190：Qingwei Zhang 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物289）**

【0592】向在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）中的*N*-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽（實例112A，0.642 g，2 mmol）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.9 g，7 mmol）中添加在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1 mL）中的2-氯-1-(4-氯苯基)乙酮（0.416 g，2.2 mmol）。將該混合物在45°C攪拌下1.5小時。將該反應混合物用乙酸乙酯（100 mL）稀釋，並且用0.1 M水性$Na_2HPO_3$溶液（80 mL x 3）洗滌。將該有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並且濃縮以給出0.88 g的殘餘物。將該殘餘物溶解於乙酸乙酯（2 mL）中，並且藉由快速柱層析在矽膠（80 g）上用庚烷和乙酸乙酯（70%至100%）洗脫進行純化，以給出359 mg的呈白色固體的該標題化合物（41%產率）。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8, 2H), 7.60 (d, J = 8, 2H), 7.49 (d, t = 8, 1H), 7.06 (dd, J = 8, 2, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.96 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 437 $(M+H)^+$。



**1678569 實例191：Qingwei Zhang 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(4-氯苯基)-2-羥基乙基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物290）**

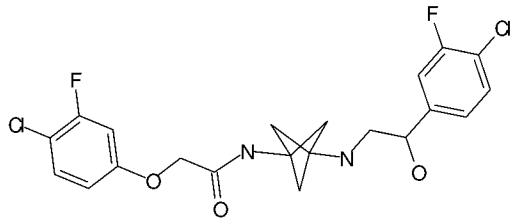
【0593】將2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（0.341 g，0.78 mmol，實例190）和硼氫化鈉（0.118 g，3.12 mmol）在甲醇（5 mL）中的混合物在室溫下攪拌過夜。添加1 N水性HCl（1.5 mL）。將該混合物在室溫下攪拌1小時，並且用2 M水性碳酸鈉鹼化至約pH 10。將該混合物用乙酸乙酯（50 mL x 2）萃取。將該有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並且濃縮以給出0.36 g的殘餘物。將該殘餘物溶解於乙酸乙酯（2 mL）中，並且藉由快速柱層析在矽膠（40 g）上用乙酸乙酯和甲醇（0至9%）洗脫進行純化，以給出310 mg的呈白色固體的該標題化合物（90%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.06 (dd, J =8, 2, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.36 (d, J = 5, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.59 (d, J = 8, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.95 (m, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 439 $(M+H)^+$。




**1679551 實例192：Qingwei Zhang 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-側氧基乙基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物291）**

【0594】向在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1 mL）中的*N*-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽（實例112A，0.321

g，1. mmol）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.45 g，3.5 mmol）中添加在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.5 mL）中的2-氯-1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮（0.23 g，1.1 mmol）。將混合物在室溫下攪拌5小時。將該反應混合物用乙酸乙酯（80 mL）稀釋，並且然後用2 M水性碳酸鈉溶液（50 mL x 3）洗滌。將該有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並且濃縮以給出0.46 g的殘餘物。將該殘餘物溶解於乙酸乙酯（2 mL）中，並且藉由快速柱層析在矽膠（80 g）上用庚烷和乙酸乙酯（70%至100%）洗脫進行純化，以給出164 mg的呈白色固體的該標題化合物（36%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.83 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.76 (d, t = 8, 1H), 7.47 (d, t = 8, 1H), 7.04 (dd, J = 8, 2, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.85 (m, 1H), 1.95 (s, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 455 $(M+H)^+$。




**1679707　實例193：Qingwei Zhang 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥基乙基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物292）**

【0595】將2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(4-氯-3-氟苯基)-2-側氧基乙基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（實例192，0.15 g，0.33 mmol）和硼氫化鈉（0.050 g，1.32 mmol）在甲醇（5 mL）中的混合物在室溫下攪拌過夜。添加1 N水性HCl（1 mL）。將該混合物在室溫下攪拌1小時，並且然後用2 M水性碳酸鈉溶液鹼化至約pH 10。將該混合物用

乙酸乙酯（50 mL x 2）萃取。將該有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，並且濃縮以給出0.36 g的殘餘物。將該殘餘物溶解於乙酸乙酯（2 mL）中，並且藉由快速柱層析在矽膠（40 g）上用乙酸乙酯和甲醇（0至9%）洗脫進行純化，以給出127 mg的呈白色固體的該標題化合物（84%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (dd, J =8, 1, 1H), 7.21 (dd, J =7, 1, 1H), 7.06 (dd, J = 8, 2, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.48 (d, J = 5, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.61 (d, J = 8, 2H), 2.43 (m, 1H), 1.95 (m, 6H)。MS (ESI+) *m/z* 457 $(M+H)^+$。

**實例194：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(4-氯苯基)-3-側氧基丙醯胺（化合物293）**

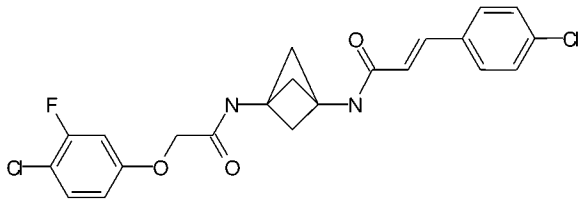
*實例194A：3-(4-氯苯基)-3-側氧基丙酸*

【0596】用KOH（1.35 g，24.1 mmol）填充配備有磁力攪拌棒的100 mL圓底燒瓶。添加水（28.2 mL），並且在環境溫度下攪拌該溶液，添加3-(4-氯苯基)-3-側氧基丙酸甲酯（3 g，14.11 mmol）。將反應混合物在環境溫度下攪拌44小時。將該鹼性的水性反應混合物用甲基三級丁基醚（2 × 10 mL）洗滌兩次，然後在冰浴中冷凍，並且用1 N水性HCl緩慢處理。將該所得的白色沈澱物藉由過濾收集，並且用水漂洗以給出該標題化合物（209 mg，1.05 mmol，7.4%產率）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 12.72 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H)。

*實例194B：N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(4-氯苯基)-3-側氧基丙醯胺*

【0597】用實例194A（87 mg，0.44 mmol）的產物、實例112A

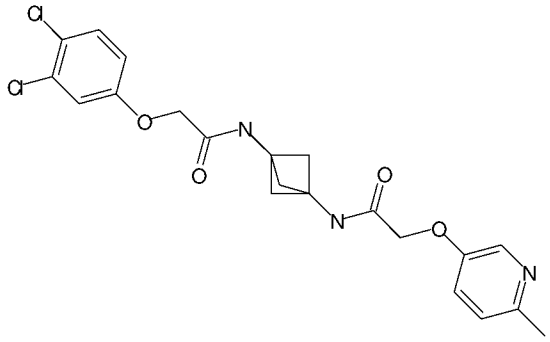
（128 mg，0.40 mmol）的產物和(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-吡咯啶代-碳正離子六氟磷酸鹽（COMU，206 mg，0.48 mmol）填充配備有磁力攪拌棒的4 mL小瓶。將該小瓶用隔片螺帽密封，並且將該等內容物放置在乾燥氮氣氣氛下。將*N*,*N*-二甲基甲醯胺（DMF）（2 mL）經注射器引入，以給出溶液，將該溶液在環境溫度下攪拌，同時經注射器逐滴添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.21 mL，1.20 mmol）。當添加完成後，將該反應混合物在環境溫度下攪拌20.5小時。將該反應混合物在稀釋的水性檸檬酸（5 mL）和乙酸乙酯（5 mL）之間分配。將該有機層用鹽水（2 × 5 mL）洗滌兩次，然後經無水$MgSO_4$乾燥並且過濾。將該濾液在減壓下濃縮，以給出黃色的油，將其用熱水攪拌。將水傾析掉，並且將該殘餘物用甲基三級丁基醚處理，以給出淺黃色固體，藉由過濾將該固體分離，並且將其與如以下描述的另外的材料合併。將該濾液經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並且濃縮。將該殘餘物經由製備型HPLC（Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™柱（30 mm × 75 mm））進行純化；使用一種梯度的乙腈(A)和在水中的0.1%三氟乙酸(B)，在流速50 mL/分鐘（0-1.0分鐘5% A，1.0-8.5分鐘線性梯度5%-100% A，8.5-11.5分鐘100% A，11.5-12.0分鐘線性梯度95%-5% A）以給出另外的固體。將固體合併以給出該標題化合物（136 mg，0.29 mmol；73%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 10.3, 3.0 Hz, 1H), 6.67 (ddd, J = 8.8, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.48 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 465 $(M+H)^+$。



1686445 Lawrence Black

**實例195：(2*E*)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(4-氯苯基)丙-2-烯醯胺（化合物294）**

【0598】 使用上文描述的方法學製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.74 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.39 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.29 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 449 (M+H)$^+$。

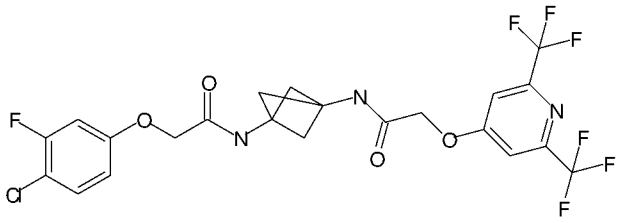


1687850 Lei Shi

**實例196：2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(3-{2-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物295）**

【0599】 如在實例107B中描述的反應和純化條件，用實例6C的產物取代實例9B的產物以給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.71 (br s, 2H), 8.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (br s, 6H)；MS (ESI$^+$)

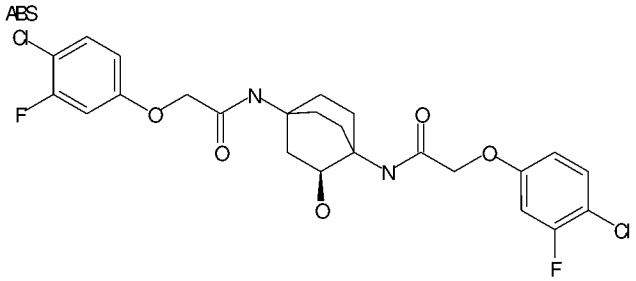
*m/z* 450 $(M+H)^+$。



1686797 Yunsong Tong

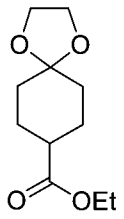
**實例197：2-{[2,6-雙(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物296）**

【0600】 在130°C下，將實例28A（60.0 mg，0.166 mmol）、2,6-雙(三氟甲基)吡啶-4-醇（57.6 mg，0.25 mmol）和碳酸鉀（45.9 mg，0.33 mmol）在丙酮（2.5 mL）中的混合物在Biotage® Initiator微波反應器中加熱20分鐘。將該反應混合物在減壓下濃縮。將該殘餘物用鹽水處理，並且用乙酸乙酯（2×）萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮，並且將該殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供該標題化合物（35 mg，0.063 mmol，38%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.26 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 556.0 $(M+H)^+$。



1684909 Xiangdong Xu

**實例198：*N*,*N*'-[(2*S*)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物297）**



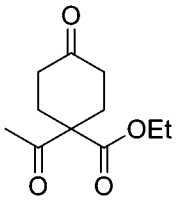
*實例198A：1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯*

【0601】在120°C下，用迪安-斯達克分水器（Dean-Stark trap）裝置將在甲苯（200 mL）中的乙基4-側氧基環己烷甲酸酯（11.70 mL，73.4 mmol）、乙烷-1,2-二醇（12.29 mL，220 mmol）和對甲苯磺酸一水合物（1.397 g，7.34 mmol）的混合物攪拌180分鐘。將該反應混合物用*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺中和，並且然後濃縮。將該殘餘物在矽膠上（在庚烷中0-30%乙酸乙酯）進行純化，以給出12.77 g的呈澄清的油的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 4.01 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 2.32 (tt, $J$ = 10.4, 3.8 Hz, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.62 - 1.38 (m, 5H), 1.13 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H)。

*實例198B：8-乙醯基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯*

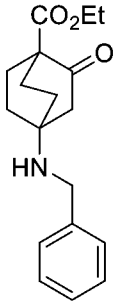
【0602】在0°C下，向二異丙基胺（5.19 mL，36.4 mmol）在四氫呋喃（25 mL）的溶液中緩慢添加正丁基鋰，低於5°C。在攪拌30分鐘之後，將該溶液冷卻至-78°C，在氮氣下，緩慢添加實例198A（6.0 g，28.0 mmol）在四氫呋喃（3 mL）中的溶液，並將所得混合物在相同的溫度下攪拌30分鐘。然後緩慢添加乙醯氯（2.59 mL，36.4 mmol）以維持溫度低於-60°C，並將混合物在-70°C下攪拌2小時。將該反應用飽和的$NH_4Cl$溶液淬滅，並且將該水相用乙酸乙酯萃取。將該有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。將該濾液濃縮，並將該殘餘物在矽膠（在庚烷中0-70%

乙酸乙酯）上進行純化，以給出6.78 g的呈澄清的油的該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 4.19 - 4.11 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.90 (ddd, $J$ = 13.9, 9.6, 4.6 Hz, 2H), 1.54 (th, $J$ = 13.6, 4.7 Hz, 4H), 1.18 (dd, $J$ = 7.6, 6.5 Hz, 3H)。




*實例198C：1-乙醯基-4-側氧基環己烷-1-甲酸乙酯*

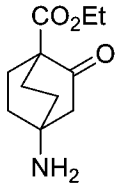
【0603】將實例198B（6.5 g，25.4 mmol）和HCl（21.13 mL，127 mmol）在丙酮（60 mL）中的混合物在環境溫度下攪拌過夜。在減壓下將揮發物去除，並且將該殘餘物在水和二氯甲烷之間分配。將該有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。將該濾液濃縮以給出5.46 g的呈澄清的油的該標題化合物，未經進一步純化而使用。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 4.16 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.35 2.07 (m, 8H), 1.17 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H)。




*實例198D：4-(苄基胺基)-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯*

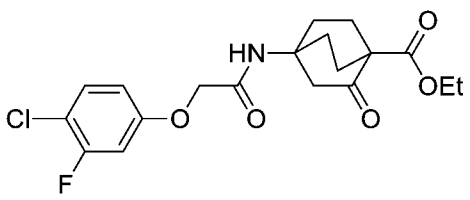
【0604】在130°C下用迪安-斯達克分水器（Dean-Stark trap）裝置，將實例198C（9.7 g，45.7 mmol）、苄基胺（14.98 mL，137 mmol）和對甲苯磺酸一水合物（0.087 g，0.457 mmol）在甲苯（100 mL）中的混合物過夜。將該混合物濃縮，並且將該殘餘物與乙酸乙酯

（50 mL）和3 N HCl（100 mL）的混合物攪拌30分鐘。藉由過濾將該沈澱物收集，用乙酸乙酯/庚烷的混合物洗滌，風乾以給出11.3 g的呈HCl鹽的標題化合物。將該濾液用6 N NaOH中和，並且用乙酸乙酯（100 mL × 2）萃取。將該有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。將該殘餘物在矽膠（在庚烷中0-70%乙酸乙酯)上進行純化，以給出另一個0.77 g的呈黃色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 9.73 (t, $J$ = 6.2 Hz, 2H), 7.87 - 7.12 (m, 5H), 4.09 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.08 (dt, $J$ = 20.7, 13.4 Hz, 6H), 1.16 (t, $J$ =7.1 Hz, 3H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 302.1 $(M+H)^+$。




*實例198E：4-胺基-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯，鹽酸*

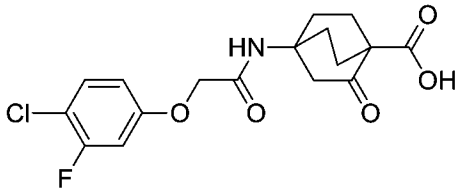
【0605】向在50 mL壓力瓶中的實例198D（11.2 g，33.2 mmol）在四氫呋喃（110 mL）的混合物中添加20% $Pd(OH)_2/C$，潮濕的（2.2 g，1.598 mmol）並且將該反應物在50°C下在50 psi的氫下搖動22小時。將該反應混合物冷卻至環境溫度，將固體藉由過濾去除並用甲醇（1 L）洗滌。將濾液和洗液濃縮以給出7.9 g的呈淺黃色固體的標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.46 (s, 3H), 4.07 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.78 (m, 6H), 1.14 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H)。




*實例198F：4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-側氧基二環[2.2.2]辛*

*烷-1-甲酸乙酯*

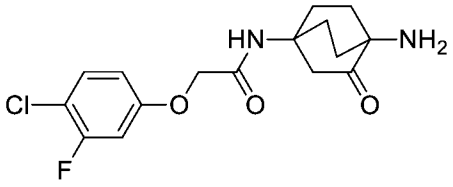
【0606】向實例198E（7.8 g，31.5 mmol）、*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（22.00 mL，126 mmol）和2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（7.41 g，36.2 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（200 mL）中的懸浮液中添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（14.97 g，39.4 mmol），並且將該所得的棕色溶液在環境溫度下攪拌16小時。添加水，並且將該混合物攪拌15分鐘。藉由過濾將該沈澱物收集，用水洗滌，並且風乾以給出12.1 g的呈灰白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.87 (s, 1H), 7.45 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, $J$ = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 6H), 1.14 (t, $J$ =7.1 Hz, 3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 398.0 (M+H)$^+$。




*實例198G：4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸*

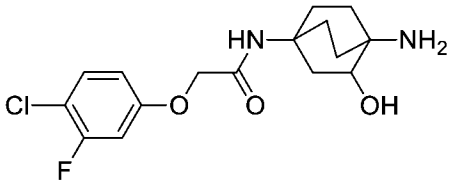
【0607】將實例198F（11.37 g，28.6 mmol）和氫氧化鈉（7.15 mL，57.2 mmol，8 M溶液）在甲醇（100 mL）中的懸浮液在環境溫度下攪拌16小時。將揮發物去除，並將殘餘物用1 N HCl酸化。將沈澱物藉由過濾收集並在真空烘箱中乾燥以給出9.9 g的呈白色固體的標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 12.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J$ =11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 7H)；MS (ESI$^-$) *m/z*

368.1 $(M-H)^-$。



*實例198H：N-(4-胺基-3-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺*

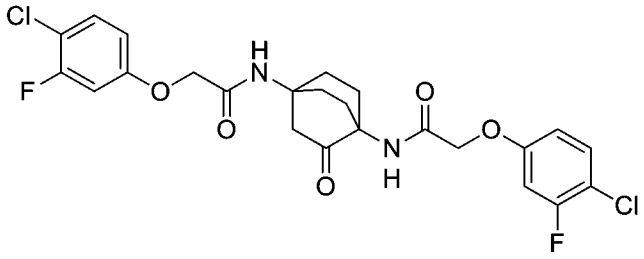
【0608】在110°C下，將實例198G（3.24 g，8.76 mmol）、二苯基磷醯基疊氮化物（2.84 mL，13.14 mmol）和三乙胺（3.66 mL，26.3 mmol）在甲苯（100 mL）中的混合物加熱2小時。將該溶液冷卻至環境溫度並傾倒進150 mL的3 N HCl溶液中。將該混合物攪拌16小時以給出懸浮液。將該沈澱物過濾，用乙酸乙酯洗滌，並且風乾以給出呈HCl鹽的呈白色固體的該標題化合物（1.63 g）。然後將該濾液用固體碳酸氫鈉鹼化，並且用乙酸乙酯萃取。將該有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。將該濾液濃縮，並且在矽膠（0-10%甲醇/二氯甲烷）上進行純化，以給出呈游離鹼的該標題化合物（0.6 g）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.49 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.12 - 1.79 (m, 8H)。



*實例198I：N-(4-胺基-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽*

【0609】將實例198H（2.5 g，6.63 mmol）和硼氫化鈉（1.254 g，33.1 mmol）在甲醇/二氯甲烷（50 mL）的1：1混合物中的混合物中

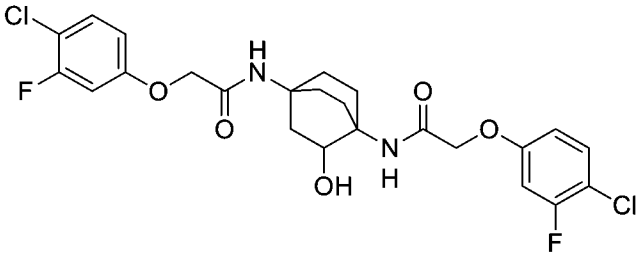
攪拌24小時。將揮發物去除，並將殘餘物在水和二氯甲烷之間分配。將該有機級分分離，乾燥（$MgSO_4$），並且濃縮。然後將該殘餘物用在二噁烷中的4 N HCl處理。將該懸浮液超音波處理並濃縮。將該殘餘物在真空下乾燥，以給出2.82 g的呈淡黃色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.97 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, $J$ = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.74 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.83 (d, $J$ = 9.1 Hz, 1H), 2.24 (td, $J$ = 10.8, 9.9, 5.3 Hz, 1H), 1.96 - 1.51 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 343.0 $(M+H)^+$。




*實例198J：N,N'-(2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]*

【0610】將實例198H（0.5 g，1.325 mmol）、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（0.339 g，1.657 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（1.157 mL，6.63 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（20 mL）中的混合物用2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.756 g，1.988 mmol）進行處理，並且將該反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘以觀察完全的轉化。添加水，並且將該生成的混合物攪拌15分鐘。藉由過濾將該沈澱物收集，用水洗滌，並且在真空烘箱中在50°C下乾燥2小時，以給出0.64 g的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.9,

2.4 Hz, 2H), 7.03 (ddd, J = 15.0, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.80 (dddd, J = 10.3, 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.10 - 1.90 (m, 4H), 1.81 (td, J = 11.6, 6.3 Hz, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 527.0 (M+H)$^+$。



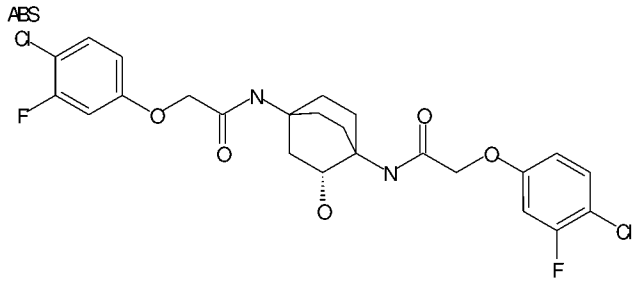
*實例198K：N,N'-(2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]*

【0611】向實例198J（0.63 g，1.195 mmol）在二氯甲烷（10 mL）和甲醇（10 mL）中的溶液中分批添加硼氫化鈉（0.226 g，5.97 mmol），並且將該混合物在環境溫度下攪拌4小時。將揮發物取出，並且將該殘餘物用二氯甲烷/甲醇研磨，以給出0.32 g的呈白色固體的該標題化合物。將該濾液濃縮，並且將該殘餘物在矽膠（在庚烷中10%-100%乙酸乙酯）上進行純化，以給出0.21 g的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 12.4, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.78 (tdd, *J* = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 13.3 Hz, 4H), 4.00 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 12.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 529.1 (M+H)$^+$。

*實例198L：N,N'-[(2S)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]*

【0612】藉由實例198K的手性製備型SFC（超臨界流體層析）分離

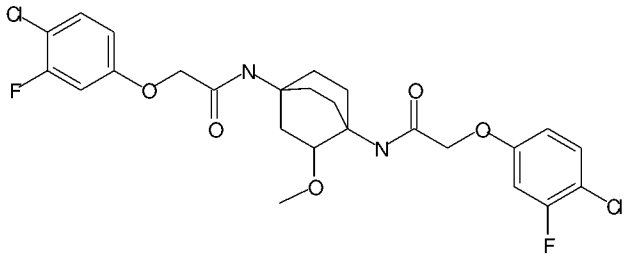
該標題化合物，作為從該柱上洗脫的第二個峰。製備型SFC在THAR/沃特斯（Waters）SFC 80系統上進行，在SuperChrom™軟體對照下跑柱。該製備型SFC系統裝備有8-通路裝備柱轉化開關、$CO_2$泵、改性劑泵、自動反壓調節器（ABPR）、UV檢測器和6-位級分收集器。該流動相包括超臨界$CO_2$，由Dewar的完全乾燥非認證$CO_2$提供，加壓至350 psi，甲醇改性劑的流速為70 g/分鐘。該柱在環境溫度下，並且反壓調節器設置保持在100巴。將該樣品溶解在10 mg/mL的濃度的甲醇/二氯甲烷（1：1）的混合物中。將該樣品以1 mL（10 mg）注射物的方式裝載到該改性劑流。該流動相在30%甲醇：$CO_2$下均勻分離。餾分收集係時間觸發的。該儀器配有維度為21 mm i.d. × 250 mm長度和5 μm顆粒尺寸的Chiralpak® AD-H柱。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (ddd, $J$ = 12.4, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.78 (dddd, $J$ = 9.0, 8.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.41 (d, $J$ = 13.5 Hz, 4H), 4.00 (dd, $J$ = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 2.23 (ddd, $J$ = 12.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.03 (ddd, $J$ = 12.3, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 1.89 (d, $J$ = 10.7 Hz, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.74 (ddd, $J$ = 12.6, 6.7, 2.4 Hz, 5H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 529.1 (M+H)$^+$。




1684908 Xiangdong Xu

**實例199：*N*,*N*'-[(2*R*)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物298）**

【0613】使用在實例198中描述的手性製備型SFC該標題化合物來分離該標題化合物，作為從該柱上洗脫的第一個峰。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.04 (ddd, $J$ = 12.3, 11.5, 2.9 Hz, 2H), 6.82 (tdd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.45 (d, $J$ = 13.5 Hz, 4H), 4.04 (dd, $J$ = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, $J$ = 12.2, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, $J$ = 12.2, 10.4, 4.7 Hz, 1H), 1.96 - 1.72 (m, 8H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 529.1 (M+H)$^+$。

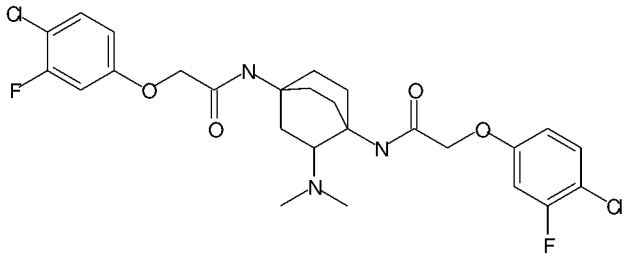


1686025 Xiangdong Xu

**實例200：*N*,*N*'-(2-甲氧基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物299）**

【0614】在0°C下，向實例198K（0.05 g，0.094 mmol）和氫氧化鉀（6.62 mg，0.118 mmol）在二甲基亞碸（1.0 mL）中的懸浮液中添加碘甲烷（7.38 µL，0.118 mmol），並且將該混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。添加水，並且將該混合物用二氯甲烷萃取。將該有機層經硫酸鎂乾燥並濃縮。將該殘餘物經由HPLC（在Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100Å AXIA™柱（250 mm × 21.2 mm）或Phenomenex® Luna® C18(2) 10 µm 100Å AXIA™柱（250 mm × 50 mm）上進行）進行純化。使用一種梯度的乙腈(A)和在水中的0.1%三氟乙酸(B)，在流速25 mL/分鐘。使用從約5%的A至約95%的A的線性梯度經過約10分鐘。檢測方法係（在218 nM和254 nM波長處的）UV，以給出18 mg的呈白色固體的該標題化

合物。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 7.32 (td, J = 8.6, 3.7 Hz, 2H), 6.78 - 6.70 (m, 2H), 6.75 - 6.61 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.73 (ddd, J = 9.2, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.65 - 2.45 (m, 3H), 2.17 - 1.81 (m, 7H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 541.2 $(M-H)^-$。

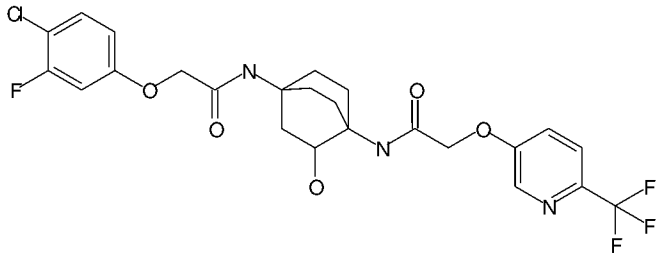


1686920 Xiangdong Xu

**實例201：*N*,*N*'-[2-(二甲基胺基)二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物300）**

【0615】在85°C下，將實例198J（100 mg，0.190 mmol）、二甲基胺（0.119 mL，0.237 mmol）和四異丙氧基鈦(IV)（0.167 mL，0.569 mmol）在二氯乙烷（2.0 mL）中的混合物在微波小瓶中攪拌8小時。將該小瓶冷卻至環境溫度，並且添加三乙醯氧基硼氫化鈉（201 mg，0.948 mmol）並且將該混合物在85°C下攪拌16小時。將揮發物去除，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中10%-95%乙腈，經15分鐘，在25 mL/分鐘下在Phenomenex® C18 5 μm（250 mm × 21.2 mm）柱上）進行純化，以給出6 mg的呈固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.95 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (td, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 2H), 7.10 (td, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 2H), 6.88 (td, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 2H), 4.66 - 4.50 (m, 4H), 4.34 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 21.6, 4.7 Hz, 6H), 2.37 (td, *J* = 11.9, 10.4, 2.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.08 (m, 4H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.74 (m, 3H), 1.52 (ddd, *J* = 22.1, 14.1,

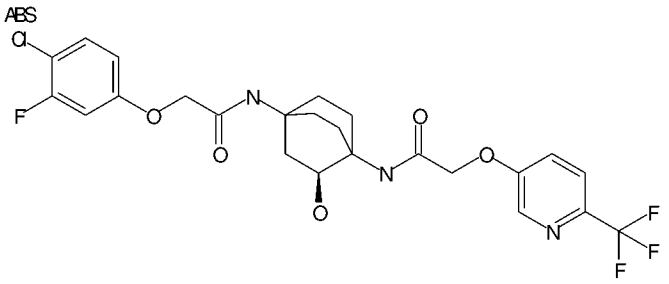
8.1 Hz, 1H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 556.1 $(M+H)^+$。



1687723 Xiangdong Xu

**實例202：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-羥基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物301）**

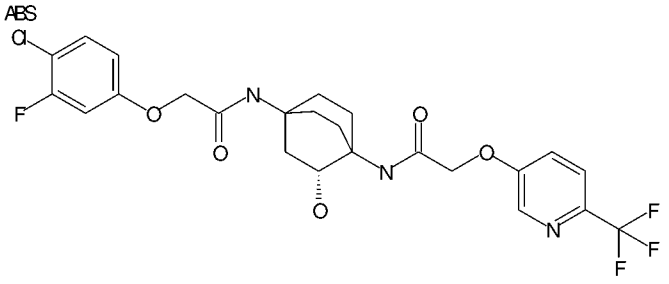
【0616】將實例198I（0.1 g，0.219 mmol）、2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸（0.073 g，0.328 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.153 mL，0.876 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2.0 mL）中的混合物用2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.125 g，0.328 mmol）處理，並且將該反應混合物在環境溫度下攪拌過夜。將揮發物在高真空下去除，並且將該殘餘物經由HPLC（10%-95%乙腈 在0.1%三氟乙酸/水中，經15分鐘，在25 mL/分鐘下，在Phenomenex® C18 5 μm（250 mm × 21.2 mm）柱上）進行純化，以給出47 mg的呈固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.2, 9.5 Hz, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 4H), 1.81 - 1.68 (m, 5H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 546.0 $(M+H)^+$。



1688898 Xiangdong Xu

**實例203：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物302）**

【0617】藉由實例202的手性製備型SFC分離該標題化合物，其為使用描述在實例198中的方法學從柱上洗脫的第二個峰。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (dt, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.1, 9.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.81 (m, 4H), 1.86 1.68 (m, 5H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 545.9 $(M+H)^+$。

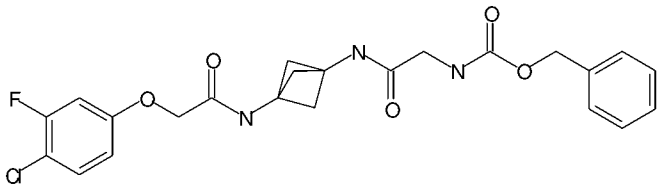


1688895 Xiangdong Xu

**實例204：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*R*)-3-羥基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物303）**

【0618】藉由實例202的手性製備型SFC分離該標題化合物，其為

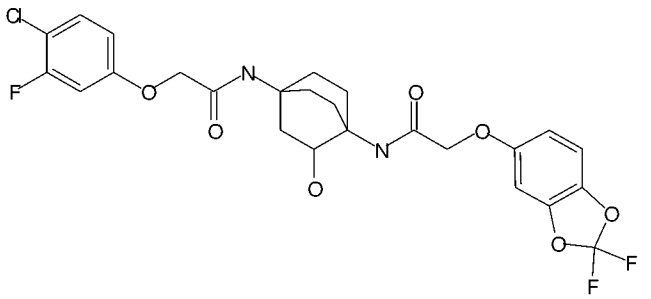
使用描述在實例198中的方法學從柱上洗脫的第一個峰。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 7.36 (m, 4H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.81 (m, 4H), 1.83 - 1.68 (m, 5H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 546.0 (M+H)$^+$。



1689092 Lei Shi

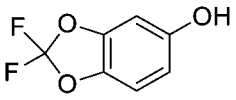
**實例205：苄基 [2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙基]胺基甲酸酯（化合物304）**

【0619】 如在實例107B中描述的反應和純化條件，用((苄氧基)羰基)甘胺酸（奧德里奇公司（Aldrich））取代實例107A的產物以給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 6H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.55 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.22 (br s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 476 (M+H)$^+$。



1689263 Xiangdong Xu

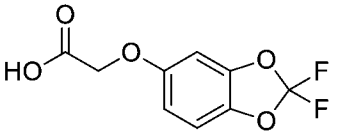
**實例206：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(4-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物305）**



*實例206A：2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-醇*

【0620】 在5-7分鐘內，藉由將溫度保持在10°C-20°C範圍內，向5-溴-2,2-二氟苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯（5.75 mL，42.2 mmol）在四氫呋喃（80 mL）的冷卻溶液中添加異丙基氯化鎂在四氫呋喃（28.1 mL，56.1 mmol）中的2.0 M溶液。將該反應混合物在相同溫度下攪拌15分鐘，並且然後允許達到環境溫度過夜。將該反應混合物用冰浴冷卻，經2分鐘逐滴添加三異丙基硼酸酯（12.74 mL，54.9 mmol）。將該反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。然後將該反應混合物冷卻至10°C，並且向該反應混合物中緩慢添加10%硫酸溶液（50 mL），導致少量放熱至20°C。將該反應混合物在環境溫度下攪拌15分鐘，並且轉移至分液漏斗中。添加一些水來溶解鹽。將該水層分離，並且用乙酸乙酯洗滌。將該合併的有機級分用碳酸氫鈉的飽和的水性溶液洗滌。將該有機萃取物分離、經無水硫酸鈉乾燥、過濾，並且濃縮。然後將該殘餘物溶解於三級丁基甲基醚（100 mL）中，冷卻至0°C，並且向該反應混合物中緩慢添加在水中的30%過氧化氫溶液（5.39 mL，52.7 mmol），隨後添加水（60 mL）。將該混合物攪拌過夜，同時升溫至環境溫度。將該反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並且用10%硫代硫酸鈉溶液和鹽水洗滌兩次。將有機層用硫酸鎂乾燥並過濾。將該濾液濃縮，並且將該殘餘物在矽膠（在庚烷中0-50%乙酸乙酯）上進行純化，以給出6.43 g的呈琥珀油的該標題化合物。$^1$H NMR

(400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 9.79 (s, 1H), 7.16 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, $J$ = 8.7, 2.5 Hz, 1H)。



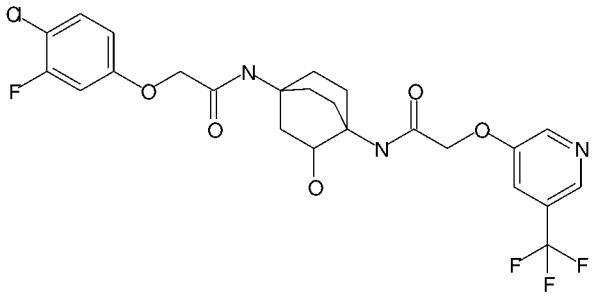
*實例206B：2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)氧基)乙酸*

【0621】在環境溫度下，向實例206A在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（30 mL）的溶液中添加碳酸鉀（4.76 g，34.5 mmol）和溴乙酸*三級丁*酯（2.91 mL，19.82 mmol）。將該混合物加熱至65°C，並且允許攪拌1.5小時。允許該混合物冷卻至環境溫度，並且用乙酸乙酯（50 mL）和水（50 mL）稀釋。將各層分離，並將水層用乙酸乙酯萃取（3 × 15 mL）。將合併的有機萃取物經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾，濃縮，在減壓下以給出[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙酸三級丁酯，其不經進一步純化而使用。將該粗產物溶解於甲醇（60 mL）和水（20.00 mL）中，並且用5 M氫氧化鈉溶液（17.35 mL，87 mmol）處理。允許該反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。在減壓下將揮發物去除，並且將該殘餘物用1 N HCl溶液酸化。藉由過濾將該所得的沈澱物收集，風乾以給出呈白色固體的該標題化合物（3.28 g，14.13 mmol，81%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm13.10 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 231.0 $(M-H)^-$。

*實例206C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺*

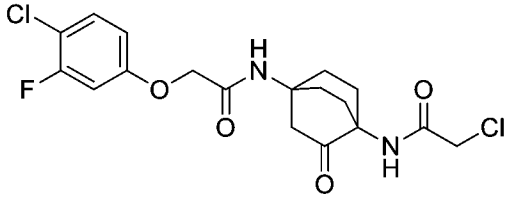
【0622】使用描述在實例202中的方法學，用實例206B取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (501

MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 2H), 4.39 (d, J = 2.6 Hz, 4H), 3.99 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.69 (m, 8H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 557.0 $(M+H)^+$。



1689391 Xiangdong Xu

**實例207：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-羥基-4-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物306）**



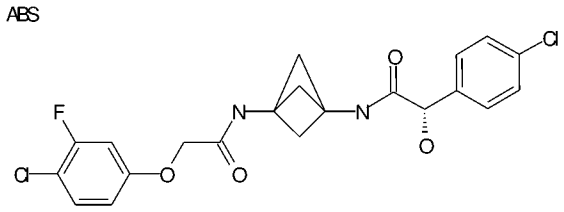
*實例207A：2-氯-N-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺*

【0623】向實例198H（0.6 g，1.591 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（1.389 mL，7.95 mmol）在四氫呋喃（10.0 mL）的混合物中逐滴添加2-氯乙醯氯（0.198 g，1.750 mmol），並且將該混合物在環境溫度下攪拌過夜。添加水，並且將該混合物用乙酸乙酯萃取。將該有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。將該濾液濃縮，並且將該殘餘物在矽膠（在庚烷中0-75%乙酸乙酯）上進行純化，以提供0.43 g的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm7.86 (d, J = 13.7

Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.37 - 1.75 (m, 8H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 417.0 (M+H)$^+$。

*實例207B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-羥基-4-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺*

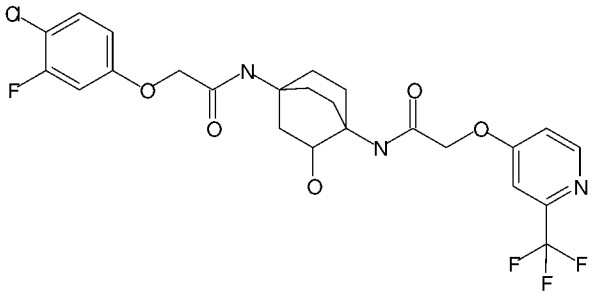
【0624】在140°C下，將實例207A（0.043 g，0.103 mmol）、5-(三氟甲基）吡啶-3-醇（0.034 g，0.206 mmol）、碳酸鉀（0.028 g，0.206 mmol）和碘化鉀（1.198 mg，7.21 μmol）在丙酮（1.0 mL）中的混合物在2 mL微波小瓶中攪拌45分鐘。將冷卻的懸浮液過濾，並且將該粗材料經由HPLC（10%-85%乙腈在0.1%三氟乙酸/水中，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 μm柱上）進行純化，以給出44 mg的呈淡黃色固體的2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-側氧基-4-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺。將該固體溶解於甲醇/二氯甲烷（1：1，2 mL）的混合物中，並且用硼氫化鈉（0.019 g，0.515 mmol）進行處理。將該反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。添加水，並且將該混合物用二氯甲烷萃取。將該有機層分離，乾燥（$MgSO_4$），並且濃縮，以給出32 mg的呈淡棕色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm8.58 - 8.50 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.04 - 1.76 (m, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 5H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 546.1 (M+H)$^+$。




1689401 Lawrence Black

**實例208：(2*S*)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-氯苯基)-2-羥基乙醯胺（化合物307）**

【0625】使用上文描述的方法學製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 7.35 (s, 4H), 7.32 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 6.66 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 6H)；MS ($ESI^+$) *m/z* 453 $(M+H)^+$。

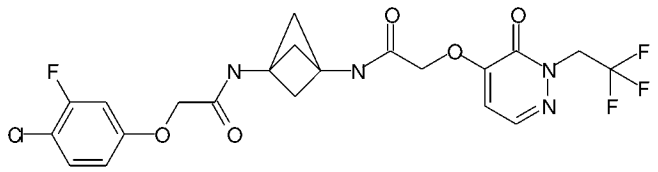



1689404 Xiangdong Xu

**實例209：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-羥基-4-(2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物308）**

【0626】使用描述在實例207中的方法學，用2-(三氟甲基)吡啶-4-醇取代5-(三氟甲基)吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dt, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.05 (dd, J

= 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.2, 9.3 Hz, 1H), 2.02 - 1.74 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 546.2 (M+H)$^+$。



1689769 Lawrence Black

**實例210：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[3-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫嗒呋-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物309）**

*實例210A和B：[5-氯-3-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫嗒呋-4-基]氧基}乙酸三級丁酯(A)和{[5-氯-6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫嗒呋-4-基]氧基}乙酸三級丁酯(B)*

【0627】 用2-羥基乙酸三級丁酯（1.07 g，8.10 mmol）和4,5-二氯-2-(2,2,2-三氟乙基)嗒呋-3(2*H*)-酮（FCH集團公司；CAS: 97137-16-1；2 g，8.10 mmol）填充配備有磁力攪拌棒的100 mL圓底燒瓶。將燒瓶內容物放置在乾燥氮氣氣氛下，並且將四氫呋喃（THF）（16 mL）經注射器引入。將所得的溶液在環境溫度下攪拌，同時逐滴添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰（1.0 M在THF中；8.10 mL，8.10 mmol）。將反應混合物在環境溫度下攪拌65小時。將該反應混合物用乙酸乙酯（30 mL）稀釋，並且用稀釋的水性檸檬酸（2 × 10 mL）和用鹽水（1 × 10 mL）洗滌。將該有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並且在減壓下濃縮，以給出一種粗混合物，將其經柱層析法（$SiO_2$，10%-35%乙酸乙酯/庚烷）進行純化，以給出較早的洗脫標題化合物A（577 mg，1.7 mmol，21%產率）和較晚的洗脫標題化合物B（768 mg，2.2 mmol，28%產率）。標題化合物A：$^1$H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 7.77 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.71 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)；MS ($ESI^+$) *m/z* 343 $(M+H)^+$。標題化合物B：$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 7.68 (s, 1H), 4.80 (q, 8.3 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 1.50 (s, 9H)；MS ($ESI^+$) *m/z* 343 $(M+H)^+$。

*實例210C：{[3-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫嗒咿-4-基]氧基}乙酸三級丁酯*

【0628】向在20 mL容器中的5% Pd/C（潮濕的，131 mg，0.55 mmol）和三乙胺（0.47 mL，3.4 mmol）中添加實例210A（575 mg，1.7 mmol）的產物和四氫呋喃（THF）（14 mL）。將該混合物在50 psi氫和25°C下，攪拌22小時。然後將該混合物過濾，並且在減壓下濃縮，以給出該標題化合物（397 mg，1.3 mmol，77%產率）。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 7.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)；MS ($ESI^+$) *m/z* 326 $(M+NH_4)^+$。

*實例210D：{[3-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫嗒咿-4-基]氧基}乙酸*

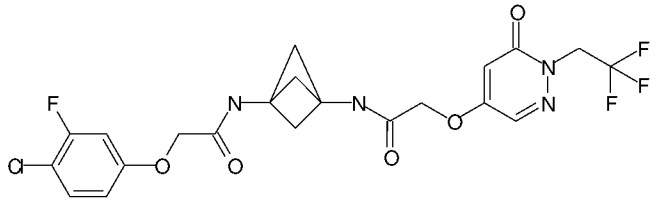
【0629】用實例210C（360 mg，1.17 mmol）的產物和1,2-二氯乙烷（40 mL）填充配備有磁力攪拌棒的100 mL圓底燒瓶。將該所得的溶液在環境溫度下攪拌，同時添加三氟乙酸（0.41 mL，5.32 mmol）。然後將該反應混合物在75°C下攪拌40分鐘，然後去除熱源，並且允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時。將一些起始材料保留，因此添加另外的三氟乙酸（0.41 mL，5.32 mmol），並且將該反應混合物在70°C下攪拌7.5小時。將該混合物在減壓下濃縮以給出該標題化合物（268 mg，1.06

mmol，91%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 13.30 (s, 1H), 7.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 270 $(M+NH_4)^+$。

*實例210E：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[3-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫嗒啡-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺*

【0630】用實例210D的產物（43.2 mg，0.17 mmol）填充配備有磁力攪拌棒的4 mL小瓶。將該小瓶用隔片螺帽密封，並且將該等內容物放置在乾燥氮氣氣氛下。將二氯甲烷（1.0 mL）經注射器引入，並且將該所得的溶液在環境溫度下攪拌，同時經注射器添加草醯氯（0.027 mL，0.31 mmol），隨後添加一滴*N*,*N*-二甲基甲醯胺（約0.05 mL）。將該反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，然後在減壓下將揮發物去除。將該殘餘物用實例112A的產物（50 mg，0.16 mmol）處理，並且將該小瓶再密封。將內容物再次放置在乾燥氮氣氣氛下，並且經注射器添加二氯甲烷（3 mL）。將該懸浮液在環境溫度下攪拌，同時逐滴添加三乙胺（0.065 mL，0.47 mmol）。當添加完成後，將該反應混合物在環境溫度下攪拌2.25小時。在減壓下將揮發物去除，並且將該殘餘物在稀釋的水性檸檬酸（10 mL）和乙酸乙酯（10 mL）之間分配。將該有機層用飽和的水性碳酸氫鈉（10 mL）洗滌，然後經無水$MgSO_4$乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將該粗殘餘物經柱層析法（$SiO_2$，在$CH_2Cl_2$中100% $CH_2Cl_2$至3% $CH_3OH$）進行純化，以給出該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 7.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H),

4.40 (s, 2H), 2.52 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 519 (M+H)$^+$。



1689770 Lawrence Black

**實例211：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫嗒啡-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物310）**

*實例211A：{[6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫嗒啡-4-基]氧基}乙酸三級丁酯*

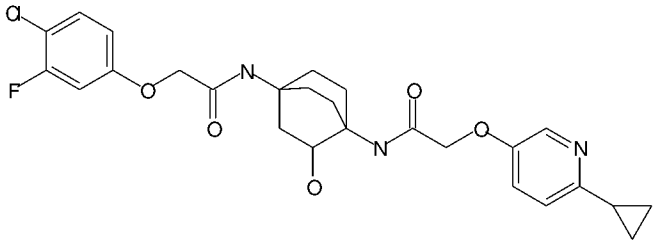
【0631】如在實例210C中的描述來製備實例210B的產物，以給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 7.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.72 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 1.51 (s, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 309 (M+H)$^+$。

*實例211B：{[6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫嗒啡-4-基]氧基}乙酸*

【0632】如針對實例210D中的描述來製備實例211A的產物，以給出該標題化合物（415 mg，1.65 mmol，93%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 13.33 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.89 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 270 (M+$NH_4$)$^+$。

*實例211C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫嗒啡-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺*

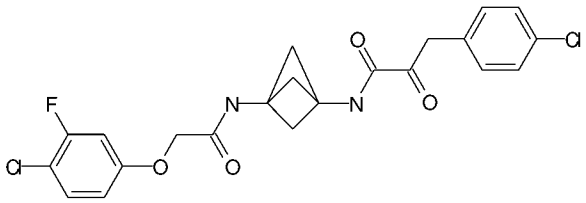
【0633】如針對實例210E的描述來製備實例211B的產物，以給出該標題化合物（48.5 mg，0.093 mmol，60%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 7.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.68 (ddd, J = 10.2, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.54 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 519 $(M+H)^+$。



1690002 Xiangdong Xu

**實例212：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(4-{2-[(6-環丙基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物311）**

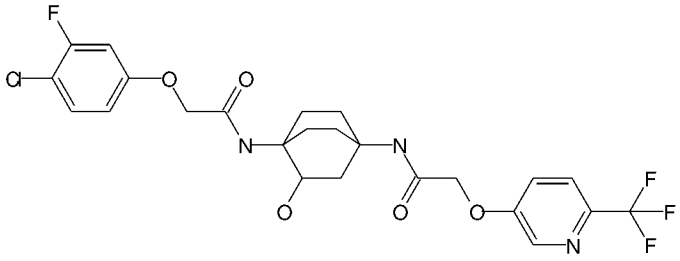
【0634】使用描述在實例207中的方法學，用6-環丙基吡啶-3-醇取代5-(三氟甲基)吡啶-3-醇來製備該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.28 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (ddt, J = 17.8, 10.6, 5.6 Hz, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 4H), 1.04 (dt, J = 8.4, 3.3 Hz, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 518.2 $(M+H)^+$。



1691156 Lawrence Black

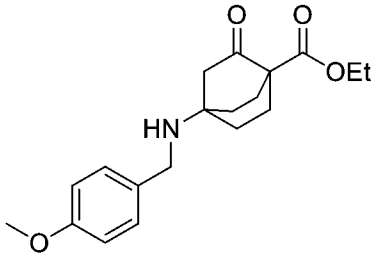
**實例213：*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(4-氯苯基)-2-側氧基丙醯胺（化合物312）**

【0635】使用上文描述的方法學製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 7.37 - 7.28 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.52 (s, 6H)；MS ($ESI^+$) *m/z* 465 $(M+H)^+$。



1691234 Xiangdong Xu

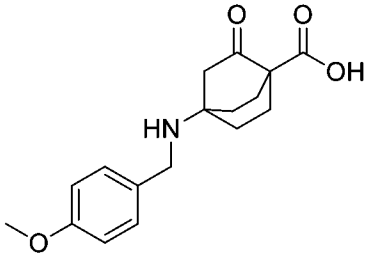
**實例214：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[2-羥基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物313）**



*實例214A：4-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯*

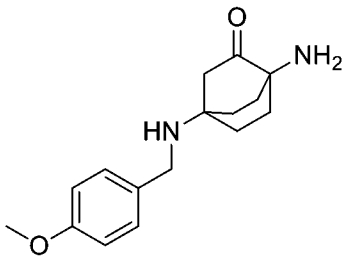
【0636】使用描述在實例198D中的方法學，用4-甲氧基苄基胺取代

苄基胺來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 9.67 (s, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 4.13 - 3.96 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.16 - 1.93 (m, 8H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。



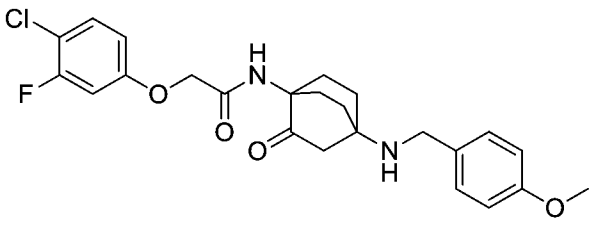

*實例214B：4-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸*

【0637】使用描述在實例198G中的方法學，用214A取代198F來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 9.65 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 8H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 303.8 (M+H)$^+$。



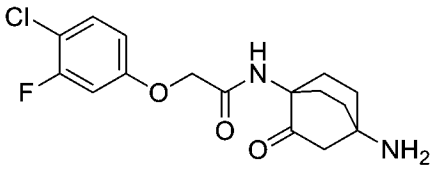

*實例214C：1-胺基-4-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}二環[2.2.2]辛烷-2-酮*

【0638】使用描述在實例198H中的方法學，用214B取代198G來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 9.25 (s, 2H), 8.55 - 8.50 (m, 3H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.19 - 2.03 (m, 6H), 1.91 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H)。



*實例214D：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(4-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺*

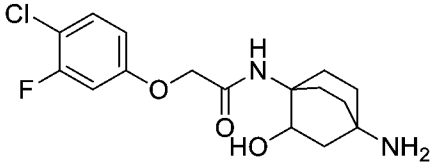
【0639】使用描述在實例198F中的方法學，用214C取代198E來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.64 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 4H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 460.9 $(M+H)^+$。



*實例214E：N-(4-胺基-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺*

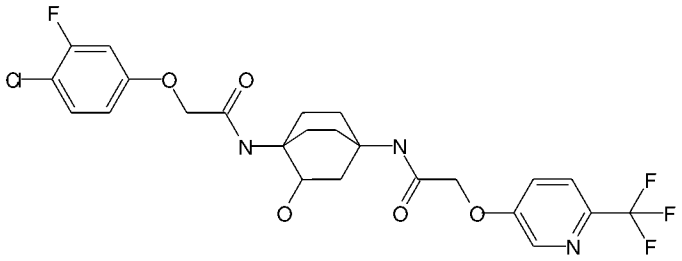
【0640】將實例214D（1.24 g，2.69 mmol）、硝酸鈰銨（6.64 g，12.11 mmol）和2,2,2-三氟乙酸（15.0 mL，195 mmol）在水（15.0 mL）和乙腈（2.0 mL）中的混合物在0°C下攪拌1小時，並且然後升溫至室溫，並且再攪拌3小時。將該反應混合物用水稀釋，並且用乙酸乙酯洗滌。將該水相在氫氧化銨和乙酸乙酯之間分配。將該有機層經硫酸鎂乾燥並過濾。將該濾液濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中10%-80%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 μm柱（250 mm × 21.2 mm）上）進行純化，以給出1.14 g的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.24 (s, 3H), 7.76 (s, 1H),

7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.35 (dd, J = 13.4, 9.8 Hz, 2H), 2.04 - 1.78 (m, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 341.2 (M+H)$^+$。



*實例214F：N-(4-胺基-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺,三氟乙酸鹽*

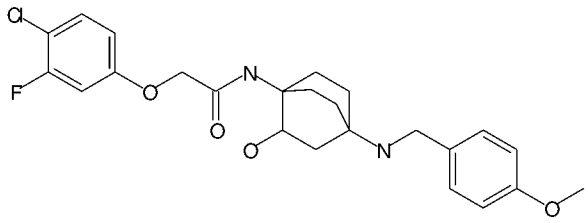
【0641】使用描述在實例198I中的方法學，用214E取代198H來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.91 (s, 3H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.74 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.14 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 2.21 - 1.52 (m, 10H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 343.1 (M+H)$^+$。



*實例214G：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[2-羥基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺*

【0642】向實例214F（0.055 g，0.121 mmol）、2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸（0.031 g，0.139 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.053 mL，0.302 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的混合物中添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.069 g，0.181 mmol）。將該混合物在環境溫度下攪拌1小時。將揮發物去除，並且將該殘餘物經由HPLC (在0.1%三氟乙酸/水中

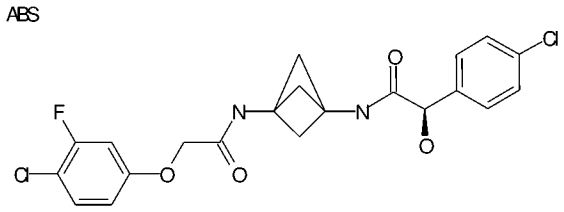
10%-95%乙腈，以25 mL/分鐘，在Phenomenex® C18 5 μm柱（250 mm × 21.2 mm）上）進行純化，以給出36 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.1, 9.3, 2.1 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.4, 10.6, 4.6 Hz, 1H), 1.91 - 1.69 (m, 8H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 546.1 (M+H)$^+$。



1691235 Xiangdong Xu

**實例215：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(2-羥基-4-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物314）**

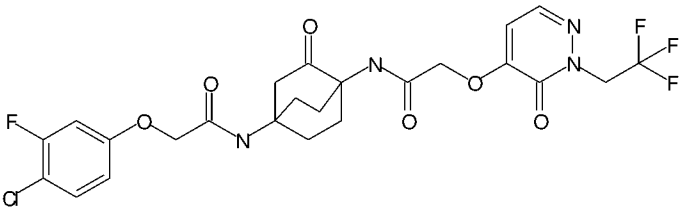
【0643】將實例214D（0.042 g，0.091 mmol）和硼氫化鈉（0.017 g，0.456 mmol）在甲醇/二氯甲烷的混合物中的混合物攪拌1小時。將揮發物去除，並且將該殘餘物經由HPLC (在0.1%三氟乙酸/水中10%-85%乙腈，以25 mL/分鐘，在Phenomenex® C18 5 μm柱（250 mm × 21.2 mm）上）進行純化，以給出39 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.63 (s, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 4H), 7.07 6.92 (m, 3H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.95 (brs, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.30 - 1.64 (m, 10H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 463.0 (M+H)$^+$。




1691999 Lawrence Black

**實例216：(2*R*)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-(4-氯苯基)-2-羥基乙醯胺（化合物315）**

【0644】使用上文描述的方法學製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 7.34 (s, 4H), 7.30 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.65 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.74 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 453 $(M+H)^+$。

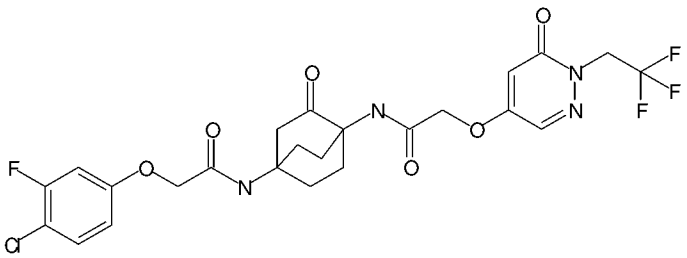



1692158 Yunsong Tong

**實例217：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-側氧基-4-(2-{[3-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫嗒啡-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物316）**

【0645】將實例198H（0.090 g，0.239 mmol）、實例210D（0.066 g，0.262 mmol）、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*p*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物（HATU，0.109 g，0.286 mmol）和三乙胺（0.133 mL，0.954 mmol）在四氫呋喃（4 mL）中的混合物攪拌16小時。將該反應混合物用飽和的水性$NaHCO_3$和鹽水處

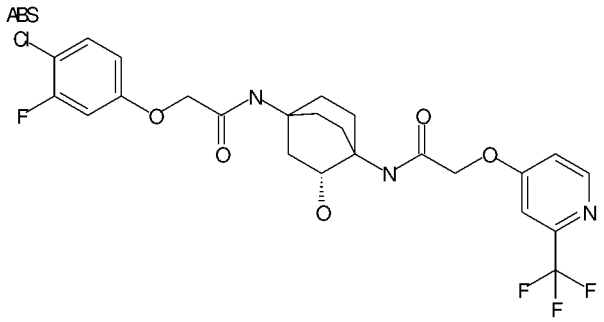
理，並且用EtOAc（2×）萃取。將該合併的有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將該殘餘物在12 g矽膠柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用100%乙酸乙酯洗脫來進行純化，以提供該標題化合物（0.10 g，0.17 mmol，74%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.93 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.13 - 1.92 (m, 4H), 1.83 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 575.0 $(M+H)^+$。



1692159 Yunsong Tong

**實例218：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-側氧基-4-(2-{[6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫嗒呯-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物317）**

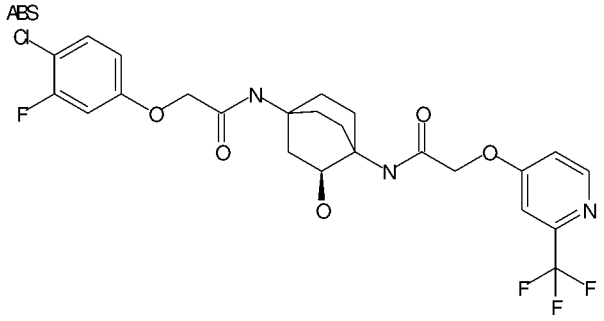
【0646】如在實例217中描述的該反應，用實例211B取代實例210D給出該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.83 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.11 - 1.94 (m, 4H), 1.90 (dd, J = 11.7, 4.3 Hz, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 575.4 $(M+H)^+$。



1692978 William Wirthl

**實例219：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*R*)-3-羥基-4-(2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物318）**

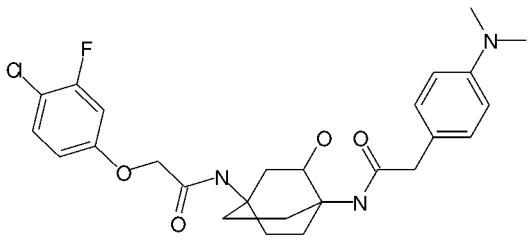
【0647】 藉由實例209的手性製備型HPLC分離該標題化合物，作為從該柱上洗脫的第一個峰.該梯度係在19分鐘內的25%-36% B，然後變到並且保持在50% B持續5分鐘（20 mL/分鐘流速）。流動相B係HPLC級乙醇，並且流動相A係具有添加的0.2%二乙胺HPLC級庚烷。該層析法使用大賽璐（Daicel）Chiralpak® IC柱，21 × 250 mm柱（5 μm顆粒）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.19 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.4, 9.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.86 (m, 4H), 1.75 (tdd, J = 11.6, 7.3, 2.9 Hz, 5H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 546.1 (M+H)$^+$。X射線晶體分析法證實了指定的立體化學。



1692979 William Wirthl

**實例220：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-(2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物319）**

【0648】藉由實例209的手性製備型HPLC分離該標題化合物，作為使用描述在實例219中的方法學從該柱上洗脫的第二個峰。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 13.2, 9.5 Hz, 1H), 2.01 - 1.66 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 546.1 $(M+H)^+$。

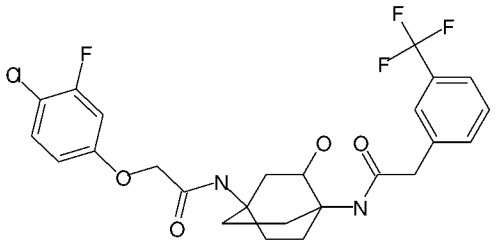


1694392 Ana Aguirre

**實例221：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(4-{2-[4-(二甲基胺基)苯基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物320）**

【0649】將4 mL小瓶用攪拌棒、實例198I（47.74 mg，0.13 mmol）在*N*,*N*-二甲基乙醯胺中的500 µL溶液、具有2-(4-(二甲基胺基)苯基)乙酸（25.2 mg，0.14 mmol）在1000 µL的*N*,*N*-二甲基乙醯胺中的溶液的395.7 µL的0.35 mmol預稱重的小瓶、2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（57.4 mg，0.15 mmol）在*N*,*N*-二甲基乙醯胺中的500 µL 溶液、以及三乙胺（53.01 µL，0.38 mmol）填充。將其加蓋並放置在室溫下攪拌1小時。完成後，將該混合物

濃縮至乾燥，並且將該殘餘物藉由反相HPLC（Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™柱（50 mm × 30 mm））進行純化。使用一種梯度的乙腈(A)和0.1% $CF_3CO_2H$在$H_2O$ (B)，在流速40 mL/分鐘（0-0.5分鐘5% A，0.5-6.5分鐘線性梯度5%-100% A，6.5-8.5分鐘100% A，8.5-9.0分鐘線性梯度100%-5% A，9.0-10.0分鐘5% A）。檢測方法係（在正APCI離子化條件下的）二極體陣列檢測（DAD），以產生該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (td, $J$ = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.00 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J$ = 9.0, 3.0, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (d, $J$ = 6.5 Hz, 2H), 4.06 (dd, $J$ = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 3.10 (d, $J$ = 5.9 Hz, 6H), 2.26 (ddd, $J$ = 12.4, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.71 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 504.1 $(M+H)^+$。

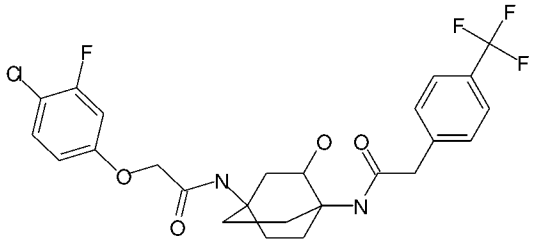


1694393 Ana Aguirre

**實例222：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-羥基-4-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物321）**

【0650】使用描述在實例221中的方法學，用2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酸取代2-(4-(二甲基胺基)苯基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.64 - 7.51 (m, 4H), 7.47 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J$ = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.52 (d, $J$ = 4.0 Hz, 2H), 2.26

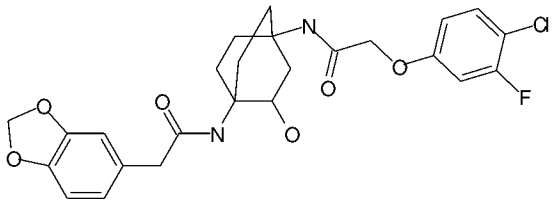
(ddd, *J* = 13.2, 9.3, 2.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 3H)；MS ($ESI^+$) *m/z* 529.1 $(M+H)^+$。



1694394 Ana Aguirre

**實例223：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-羥基-4-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物322）**

【0651】使用描述在實例221中的方法學，用2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸取代2-(4-(二甲基胺基)苯基)乙酸來製備該標題化合物。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 2.26 (ddd, *J* = 12.6, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 5H)；MS ($ESI^+$) *m/z* 529.1 $(M+H)^+$。

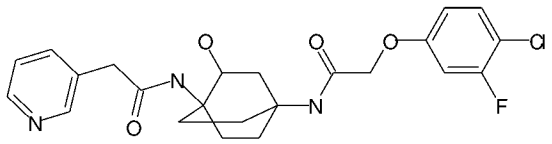


1694395 Ana Aguirre

**實例224：2-(2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)-*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物323）**

【0652】使用描述在實例221中的方法學，用2-(苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)乙酸取代2-(4-(二甲基胺基)苯基)乙酸來製備該標題化合物。

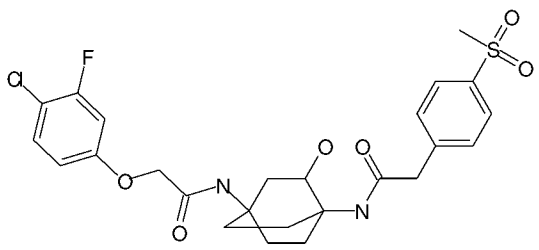
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 3H), 6.70 (dd, $J$ = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.37 - 3.21 (m, 2H), 2.26 (ddd, $J$ = 13.2, 9.1, 2.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 7H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 505.1 (M+H)$^+$。



1694403 Ana Aguirre

**實例225：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-羥基-4-[2-(吡啶-3-基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物324）**

【0653】使用描述在實例221中的方法學，用2-(吡啶-3-基)乙酸取代2-(4-(二甲基胺基)苯基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.78 - 8.66 (m, 2H), 8.39 (dt, $J$ = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.47 (td, $J$ = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.81 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (d, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 4.15 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.27 (ddd, $J$ = 12.8, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.04 (d, $J$ = 16.5 Hz, 1H), 2.01 - 1.76 (m, 6H), 1.71 (ddt, $J$ = 15.4, 12.0, 6.1 Hz, 2H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 462.1 (M+H)$^+$。

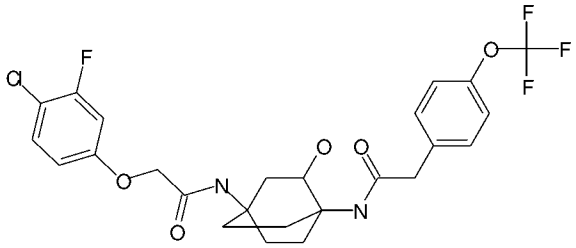


1694412 Ana Aguirre

**實例226：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-羥基-4-{2-[4-(甲烷磺醯基)苯**

**基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物325）**

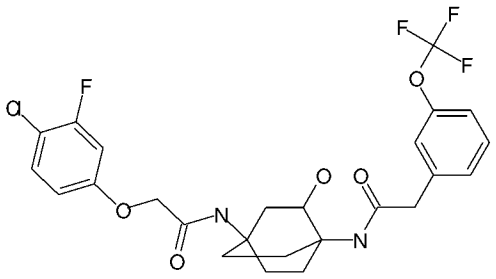
【0654】使用描述在實例221中的方法學，用2-(4-(甲烷磺醯基)苯基)乙酸取代2-(4-(二甲基胺基)苯基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 7.00 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J$ = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.10 (dt, $J$ = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.26 (ddd, $J$ = 13.1, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.78 (m, 4H), 1.81 - 1.64 (m, 5H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 539.1 (M+H)$^+$。




1694413 Ana Aguirre

**實例227：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-羥基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物326）**

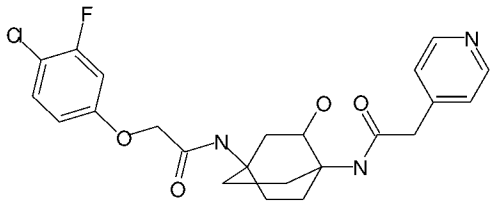
【0655】使用描述在實例221中的方法學，用2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酸取代2-(4-(二甲基胺基)苯基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.00 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (dt, $J$ = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 2.26 (ddd, $J$ = 13.1, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 5H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 545.1 (M+H)$^+$。



1694418 Ana Aguirre

**實例228：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-羥基-4-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物327）**

【0656】使用描述在實例221中的方法學，用2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸取代2-(4-(二甲基胺基)苯基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.58 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 7.00 (dd, $J$ = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 2.26 (ddd, $J$ = 12.4, 9.2, 2.7 Hz, 1H), 2.06 - 1.66 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 545.1 $(M+H)^+$。

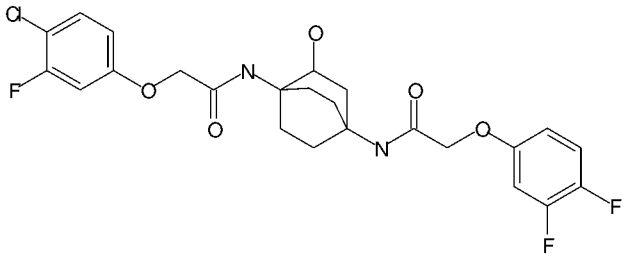


1694419 Ana Aguirre

**實例229：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-羥基-4-[2-(吡啶-4-基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物328）**

【0657】使用描述在實例221中的方法學，用2-(吡啶-4-基)乙酸取代2-(4-(二甲基胺基)苯基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.76 (d, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.47 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J$ = 8.9, 2.9,

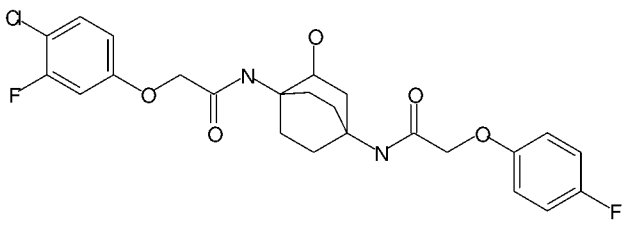
1.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.28 (ddd, *J* = 12.5, 9.4, 2.7 Hz, 1H), 1.97 (q, *J* = 10.9, 10.5 Hz, 2H), 1.81 (td, *J* = 19.2, 16.3, 11.6 Hz, 5H), 1.77 - 1.65 (m, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 462.1 (M+H)$^+$。



1694457 Xiangdong Xu

**實例230：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物329）**

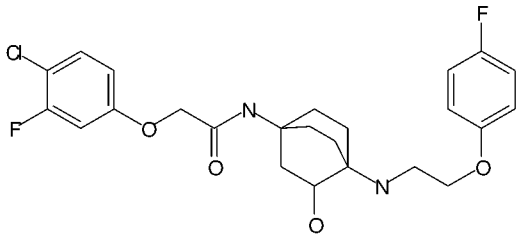
【0658】使用描述在實例214中的方法學，用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.39 (m, 2H), 7.31 (dt, J = 10.5, 9.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 6.83 - 6.66 (m, 2H), 5.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.23 (ddd, J = 12.4, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.08 1.96 (m, 1H), 1.89 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 5131 (M+H)$^+$。



1694737 Xiangdong Xu

**實例231：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物330）**

【0659】 使用描述在實例214中的方法學，用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.14 - 6.97 (m, 3H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.10 - 3.95 (m, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.69 (m, 8H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 495.0 $(M+H)^+$。

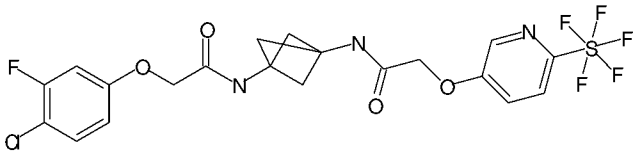



1694806 Xiangdong Xu

**實例232：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(4-{[2-(4-氟苯氧基)乙基]胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物331）**

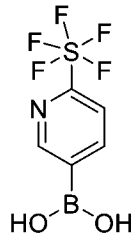
【0660】 向實例198I（0.05 g，0.146 mmol）和2-(4-氟苯氧基)乙醛（0.027 g，0.175 mmol）在緩衝液（1.5 mL，pH = 4）中的混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉（0.014 g，0.219 mmol），並且將該混合物在環境溫度下攪拌16小時。將溶劑在高真空下去除，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1% 三氟乙酸/水中10%-95%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 μm柱（250 mm × 21.2 mm）上）進行純化，以給出37 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.45 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.26 (tt, J = 8.7, 5.0

Hz, 2H), 2.34 (td, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 5H), 1.80 - 1.66 (m, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 481.2 $(M+H)^+$。



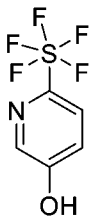
1694841 Yunsong Tong

**實例233：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[6-(五氟-λ$^6$-硫烷基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物332）**



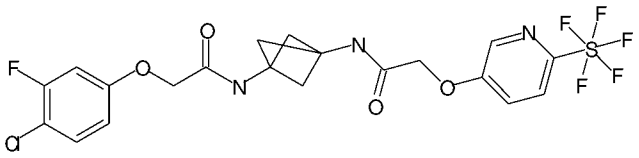
*實例233A：[6-(五氟-λ$^6$-硫烷基)吡啶-3-基]硼酸*

【0661】在-78°C下，在$N_2$下，向在全氟烷氧基（PFA）管中的5-溴-2-(五氟-λ$^6$-硫烷基)吡啶（500 mg，1.67 mmol）和三異丙基硼酸鹽（157 mg，8.36 mmol）在四氫呋喃（20 mL）中的攪拌溶液中逐滴添加2.5 M正丁基鋰（1.0 mL，2.51 mmol）。將該混合物在-78°C下攪拌30分鐘。在-78°C下，將該混合物用飽和的水性$NH_4Cl$溶液淬滅。將該混合物用乙酸乙酯萃取（2×）。將該合併的有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，並且在減壓下濃縮。將該殘餘物用二氯甲烷處理，並且藉由過濾將所得的固體收集。將該濾餅在高真空下乾燥，以提供該標題化合物（272 mg，1.09 mmol，65%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 250 $(M+H)^+$。



*實例233B：6-(五氟-λ⁶-硫烷基)吡啶-3-醇*

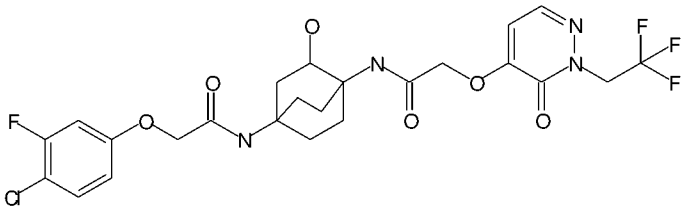
【0662】在20°C下，向實例233A（1.2 g，4.58 mmol）和三乙胺（6.38 mL，45.8 mmol）在乙醇（100 mL）和水（10 mL，555 mmol）的攪拌溶液中添加二碘醯苯二乙酸酯（7.37 g，22.89 mmol），並且允許該混合物在20°C下攪拌12小時。將該混合物在減壓下濃縮。將該殘餘物用水稀釋（250 mL），並且用二氯甲烷（3 × 100 mL）萃取。將該合併的有機層在減壓下濃縮，並且將該殘餘物經由製備型HPLC（在Phenomenex® Luna® C18柱（500 × 50 mm，10 μm粒度）上進行，使用25%至55%乙腈/0.09%水性三氟乙酸的梯度經20分鐘，以流速80 mL/分鐘）進行純化。將所希望的HPLC級分用二氯甲烷（3 × 100 mL）萃取，並且將該合併的有機層在減壓下濃縮，以提供該標題化合物（820 mg，3.7 mmol，產率，80%產率）。MS (ESI⁺) *m/z* 222 $(M+H)^+$。



*實例233C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-(2-{[6-(五氟-λ⁶-硫烷基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺*

【0663】在140°C下，將實例28A（80.0 mg，0.221 mmol）的產物、實例233B（73.5 mg，0.332 mmol）、KI（1.84 mg，0.011 mmol）和碳酸鉀（61.2 mg，0.44 mmol）在丙酮（3 mL）中的混合物在Biotage® Initiator微波反應器中加熱30分鐘。將該反應混合物過濾。將該濾液濃縮，並且將該殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供該標題化合物（59.6 mg，0.11 mmol，49%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (d,

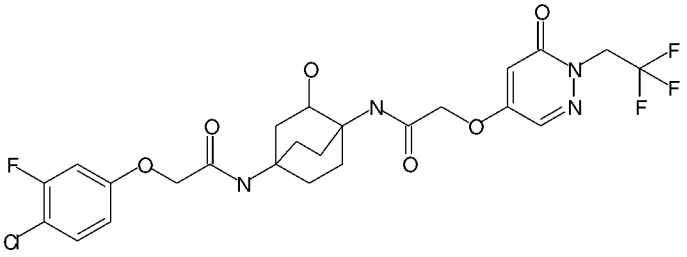
J = 3.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 546.0 (M+H)$^+$。



1694842 Yunsong Tong

**實例234：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-羥基-4-(2-{[3-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫嗒呯-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物333）**

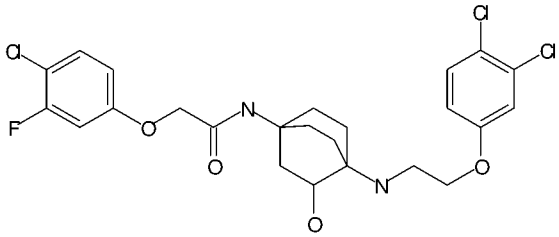
【0664】向實例217（88.0 mg，0.153 mmol）在$CH_2Cl_2$（1.5 mL）和甲醇（1.5 mL）中的溶液中添加硼氫化鈉（6.95 mg，0.184 mmol）。將反應混合物攪拌1.5小時。將該溶液用鹽水和飽和的水性$NaHCO_3$處理，並且用$CH_2Cl_2$萃取（2×）。將該合併的有機級分在減壓下濃縮，並且將該殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供該標題化合物（54.5 mg，0.094 mmol，62%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 1H)。2.05 - 1.69 (m, 10H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 577.0 (M+H)$^+$。



1694843 Yunsong Tong

**實例235：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-羥基-4-(2-{[6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫嗒啡-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物334）**

【0665】如在實例234中描述的該反應，用實例218取代實例217給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.87 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.68 (m, 10H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 577.1 $(M+H)^+$。

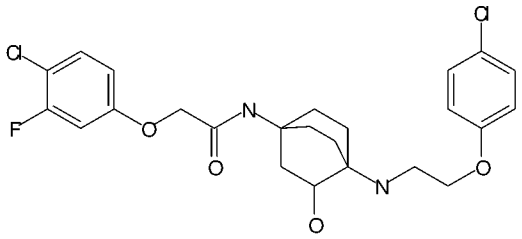


1694929 Xiangdong Xu

**實例236：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(4-{[2-(3,4-二氯苯氧基)乙基]胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物335）**

【0666】使用描述在實例232中的方法學，用2-(3,4-二氯苯氧基)乙醛取代2-(4-氟苯氧基)乙醛來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz,

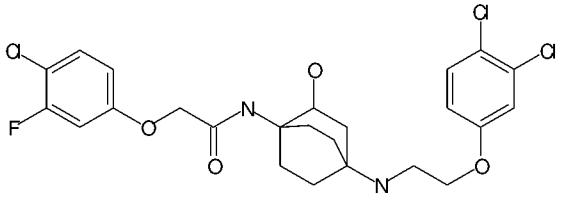
DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dq, J = 8.9, 3.0 Hz, 2H), 6.77 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.21 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.33 (ddd, J = 13.0, 9.6, 2.9 Hz, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 6H), 1.77 - 1.63 (m, 1H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 531.2 $(M+H)^+$。




1694930 Xiangdong Xu

**實例237：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(4-{[2-(4-氯苯氧基)乙基]胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物336）**

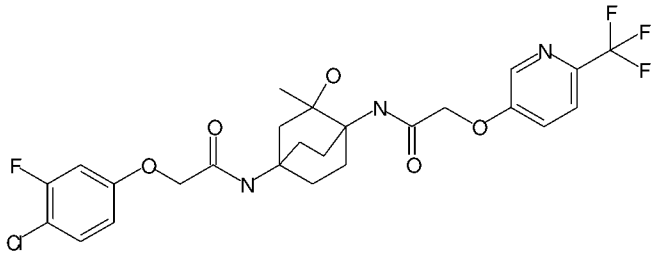
【0667】使用描述在實例232中的方法學，用2-(4-氯苯氧基)乙醛取代2-(4-氟苯氧基)乙醛來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.62 - 8.47 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 1H), 7.07 - 6.89 (m, 3H), 6.81 (dt, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.36 (ddd, *J* = 12.8, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.09 (td, *J* = 11.7, 9.9, 5.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 4H), 1.81 (dd, *J* = 14.5, 6.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 1H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 597.2 $(M+H)^+$。



1694931 Xiangdong Xu

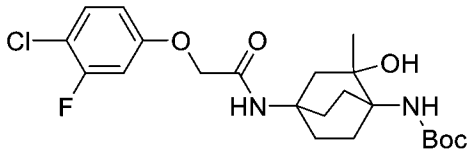
**實例238：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(4-{[2-(3,4-二氯苯氧基)乙基]胺基}-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物337）**

【0668】使用描述在實例232中的方法學，用實例214F的產物取代實例198I的產物，並且用2-(3,4-二氯苯氧基)乙醛取代2-(4-氟苯氧基)乙醛來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.79 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H), 7.58 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 7.04 (ddd, $J$ = 11.9, 10.2, 2.9 Hz, 2H), 6.83 (dt, $J$ = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.20 (dt, $J$ = 22.4, 3.8 Hz, 3H), 3.28 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 2.27 (ddd, $J$ = 12.3, 9.3, 2.4 Hz, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.99 (td, $J$ = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 1.85 (dq, $J$ = 15.2, 9.2, 7.2 Hz, 4H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.65 (dt, $J$ = 12.9, 3.0 Hz, 1H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 531.2 (M+H)$^+$。



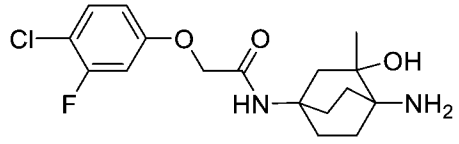
1695708 Yunsong Tong

**實例239：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-羥基-3-甲基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物338）**



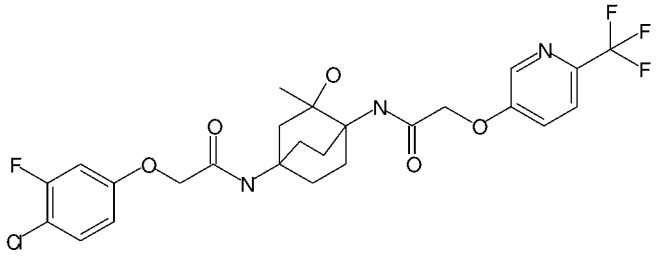

*實例239A：{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基-2-甲基二環[2.2.2]辛烷-1-基}胺基甲酸三級丁酯*

【0669】在-78°C下，向實例173H（300.0 mg，0.680 mmol）的產物在四氫呋喃（15 mL）中的溶液中添加在二乙醚（2.3 mL）中的1.5 M甲基鋰溴化鋰錯合物。將該反應混合物在-78°C下攪拌1小時，並且然後用鹽水淬滅。將該混合物用乙酸乙酯萃取（2×）。將該合併的有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將該殘餘物在25 g矽膠柱上，使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用庚烷/乙酸乙酯（1：1）洗脫進行純化，以提供該標題化合物（0.23 g，0.50 mmol，75%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 455.0 $(M+H)^+$。



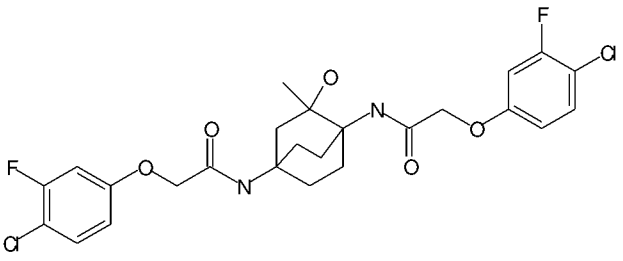

*實例239B：N-(4-胺基-3-羥基-3-甲基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺,鹽酸*

【0670】將實例239A的產物（0.225 g，0.49 mmol）和三氟乙酸（0.379 mL，4.92 mmol）在$CH_2Cl_2$（5 mL）中的混合物攪拌5小時。將該反應混合物在減壓下濃縮，並且將該殘餘物溶解於甲醇（2 mL）。將該溶液用在乙醚中的2 M HCl（2 mL）處理，並且將該混合物攪拌15分鐘。將該溶液在減壓下濃縮，以給出該標題化合物（0.161 g，0.41 mmol，83%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 357.1 $(M+H)^+$。



*實例239C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[3-羥基-3-甲基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺*

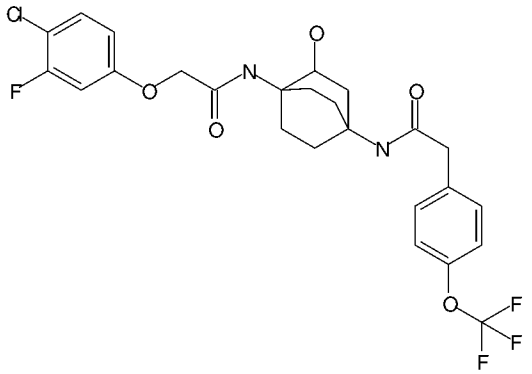
【0671】將實例239B的產物（78.0 mg，0.20 mmol）、實例301B（48.2 mg，0.22 mmol）、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物（HATU，90 mg，0.24 mmol）和三乙胺（0.11 mL，0.79 mmol）在四氫呋喃（3 mL）中的混合物攪拌2小時。將反應混合物用飽和水性$NaHCO_3$和鹽水處理並用乙酸乙酯萃取（2×）。將該合併的有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將該殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供該標題化合物（46.4 mg，0.083 mmol，42%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.41 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.53 (s, brd,1H), 4.76 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.23 (tt, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 2.04 (dddt, J = 13.6, 11.2, 5.9, 2.6 Hz, 2H), 1.97 - 1.69 (m, 6H), 1.62 (td, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 557.9 $(M+H)^+$。



1695709 Yunsong Tong

**實例240：*N*,*N*'-(2-羥基-2-甲基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物339）**

【0672】 如在實例239C中描述的該反應，用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代實例301B給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.58 - 7.41 (m, 6H), 7.03 (td, J = 11.7, 2.8 Hz, 2H), 6.81 (dddd, J = 9.0, 7.9, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.21 (dd, J = 13.2, 9.9 Hz, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.69 (m, 6H), 1.62 (td, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 540.9 (M+H)$^+$.

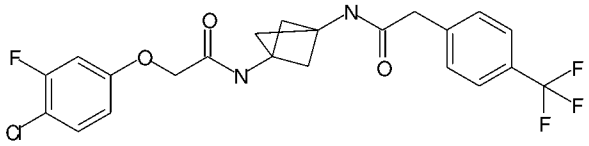


1695907 Xiangdong Xu

**實例241：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(2-羥基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物340）**

【0673】 使用描述在實例214中的方法學，用2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.68 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 12.4, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.05 (ddd, *J* = 12.3, 10.3, 5.1

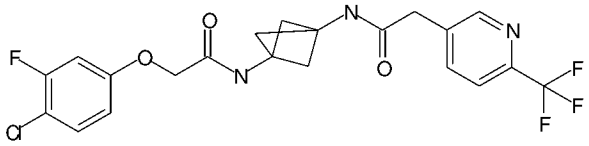
Hz, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 545.0 $(M+H)^+$。



1696632 Yunsong Tong

**實例242：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物341）**

【0674】 將實例112A的產物（70.0 mg，0.22 mmol）、2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸（48.9 mg，0.24 mmol）、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物（HATU，99 mg，0.262 mmol）和三乙胺（0.122 mL，0.872 mmol）在四氫呋喃（2 mL）中的混合物攪拌2小時。將反應混合物用飽和水性$NaHCO_3$和鹽水處理並用乙酸乙酯萃取（2×）。將該合併的有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將該殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供該標題化合物（57.6 mg，0.122 mmol，56%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.18 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 471.0 $(M+H)^+$。

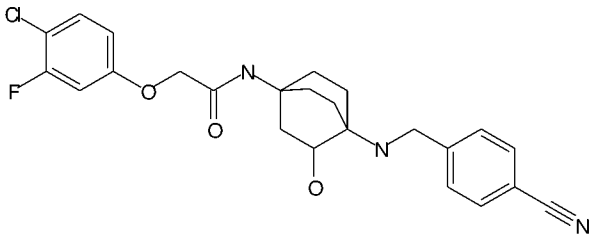


1696633 Yunsong Tong

**實例243：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙**

**醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物342）**

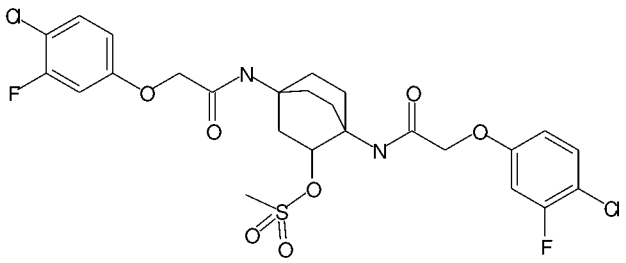
【0675】 如在實例242中描述的該反應，用2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.19 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 472.2 $(M+H)^+$。



1696741 Xiangdong Xu

**實例244：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(4-{[(4-氰基苯基)甲基]胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物343）**

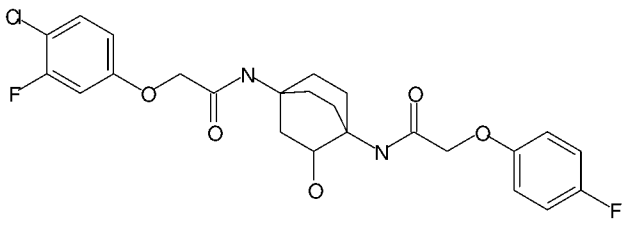
【0676】 使用描述在實例232中的方法學，用2-(4-氰基苯基)乙醛取代2-(4-氟苯氧基)乙醛來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.90 (s, 2H), 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.40 (td, *J* = 10.4, 9.5, 5.3 Hz, 1H), 2.13 (td, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.76 - 1.65 (m, 1H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 458.2 $(M+H)^+$.



1697304 Xiangdong Xu

**實例245：1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-2-基甲烷磺酸鹽（化合物344）**

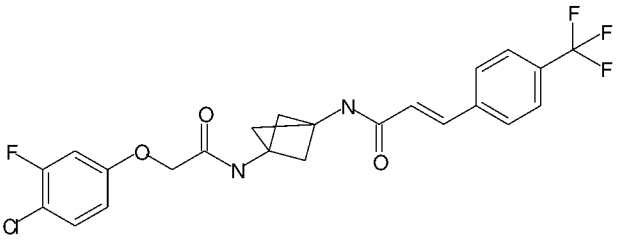
【0677】向實例198K（0.32 g，0.605 mmol）在二氯甲烷（4.0 mL）的溶液中添加三乙胺（0.169 mL，1.209 mmol），隨後添加甲烷磺醯氯（0.061 mL，0.786 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌16小時。將該混合物在減壓下濃縮，並且用水攪拌30分鐘。將該沈澱物收集，並且風乾，以給出186 mg的呈白色固體的該標題化合物。將該水性濾液用二氯甲烷萃取，並且將該有機級分乾燥（$MgSO_4$）並且濃縮。將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中10%-95% 乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 μm柱（21.2 × 250 mm）上）進行純化，以給出120 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.70 (d, $J$ = 3.9 Hz, 2H), 7.47 (td, $J$ = 8.9, 4.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.82 (ddt, $J$ = 8.9, 2.7, 1.3 Hz, 2H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.19 (dt, $J$ = 14.6, 2.3 Hz, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.98 - 1.68 (m, 8H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 623.8 $[M+NH_4]^+$。



1697305 Xiangdong Xu

**實例246：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物345）**

【0678】 使用描述在實例202中的方法學，用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.49 (dd, $J$ = 17.3, 8.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 7.02 (dd, $J$ = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.81 (ddd, $J$ = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.15 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 4.41 (d, $J$ = 17.4 Hz, 4H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 2.28 (ddd, $J$ = 12.5, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.14 (td, $J$ = 10.0, 9.2, 5.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.93 - 1.73 (m, 8H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 495.1 (M+H)$^+$.

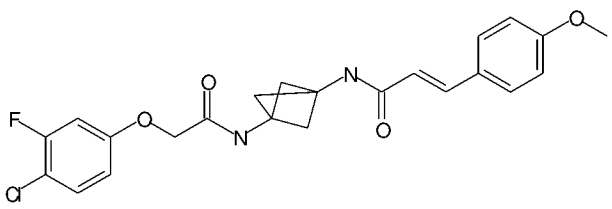


1697902 Yunsong Tong

**實例247：(2*E*)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺（化合物346）**

【0679】 如在實例242中描述的該反應，用(*E*)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙烯酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.73 (s, 4H),

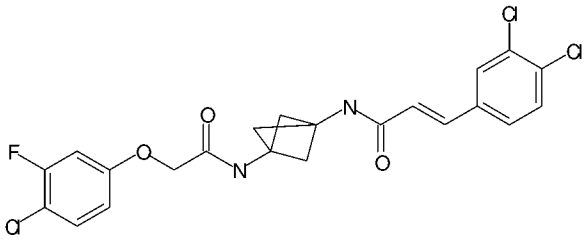
7.54 - 7.36 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.26 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 483.1 $(M+H)^+$。



1697903 Yunsong Tong

**實例248：(2*E*)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯胺（化合物347）**

【0680】 如在實例242中描述的該反應，用(*E*)-3-(4-甲氧基苯基)丙烯酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 3H), 7.31 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 445.1 $(M+H)^+$。

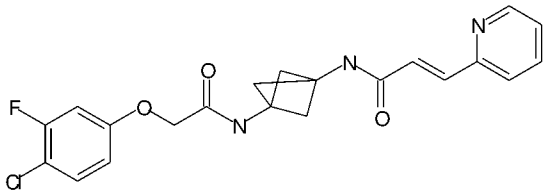


1697904 Yunsong Tong

**實例249：(2*E*)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯醯胺（化合物348）**

【0681】 如在實例242中描述的該反應，用(*E*)-3-(3,4-二氯苯基)丙烯酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (400

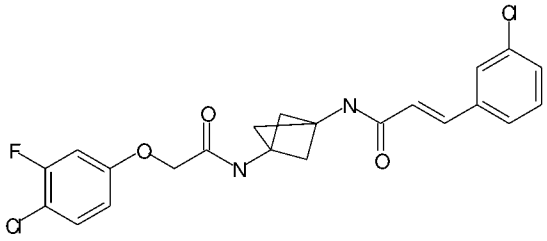
MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.72 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 7.34 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 483.0 $(M+H)^+$。




1697905 Yunsong Tong

**實例250：(2*E*)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯醯胺（化合物349）**

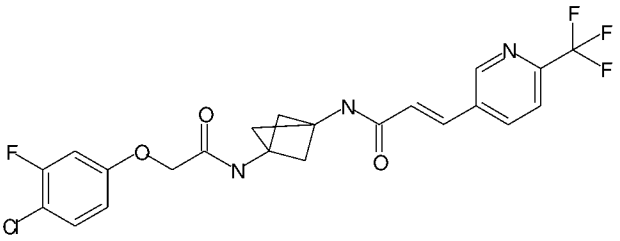
【0682】將實例112A（65.0 mg，0.20 mmol）、(*E*)-3-(吡啶-2-基)丙烯酸（30.2 mg，0.20 mmol）、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物（HATU，92 mg，0.24 mmol）和三乙胺（0.11 mL，0.81 mmol）在四氫呋喃（2 mL）中的混合物攪拌5小時。向該懸浮液中添加水（10 mL），並且將該混合物攪拌30分鐘。將該等所得的固體藉由過濾收集，用水（10 mL）和乙醚（10 mL）洗滌，並且進行真空烘箱乾燥，以提供該標題化合物（68.8 mg，0.165 mmol，82%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 - 8.54 (m, 1H), 7.81 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.36 (m, 3H), 7.34 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.28 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 416.2 $(M+H)^+$。



1698178 Yunsong Tong

**實例251：(2*E*)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(3-氯苯基)丙-2-烯醯胺（化合物350）**

【0683】 如在實例242中描述的該反應，用(*E*)-3-(3-氯苯基)丙烯酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.72 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.59 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.28 (m, 5H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 449.1 $(M+H)^+$。

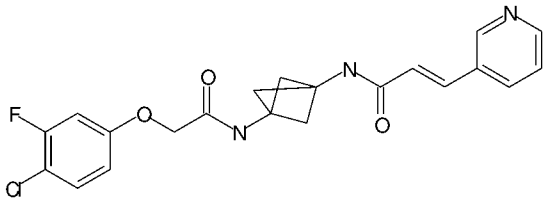


1698180 Yunsong Tong

**實例252：(2*E*)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]丙-2-烯醯胺（化合物351）**

【0684】 如在實例242中描述的該反應，用(*E*)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.98 - 8.84 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.37 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J

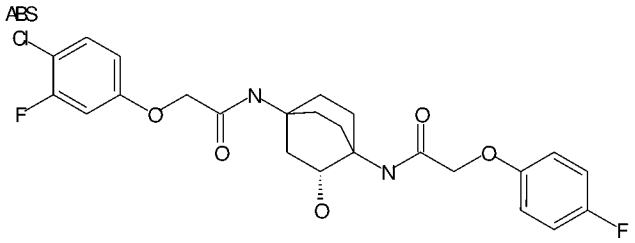
= 15.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.28 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 484.1 (M+H)$^+$.



1698181 Yunsong Tong

**實例253：(2*E*)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(吡啶-3-基)丙-2-烯醯胺（化合物352）**

【0685】 如在實例242中描述的該反應，用(*E*)-3-(吡啶-3-基)丙烯酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸給出呈三氟乙酸鹽的該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dt, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.29 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 416.1 (M+H)$^+$。

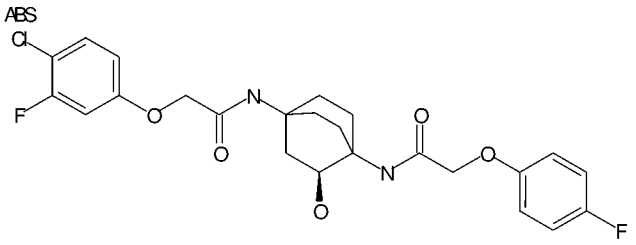


1698904 Xiangdong Xu

**實例254：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*R*)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物353）**

【0686】 藉由實例246的手性製備型SFC分離該標題化合物，其為使用描述在實例198中的方法學從柱上洗脫的第一個峰。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (dd, J = 17.2, 8.4 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H),

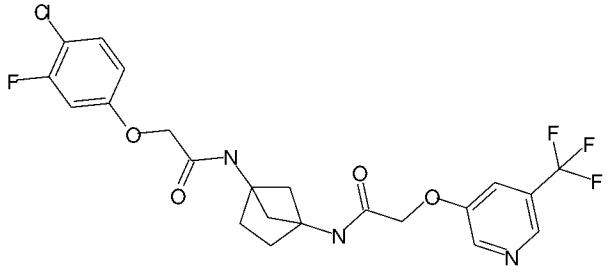
7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 4H), 3.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.25 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.8 Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 8H)；MS ($ESI^+$) *m/z* 495.2 $(M+H)^+$。




1698905 Xiangdong Xu

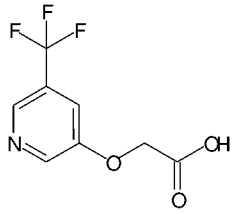
**實例255：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物354）**

【0687】藉由實例246的手性製備型SFC分離該標題化合物，其為使用描述在實例198中的方法學從柱上洗脫的第二個峰。$^1H$ NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (dd, J = 18.0, 9.1 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 4H), 3.98 (dd, J = 10.0, 3.2 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.12 (tt, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.75 (m, 8H)；MS ($ESI^+$) *m/z* 495.1 $(M+H)^+$。



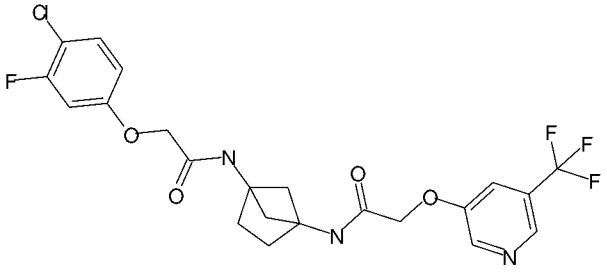

1699990 Lei Shi

**實例256：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[4-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.1.1]己-1-基]乙醯胺（化合物355）**



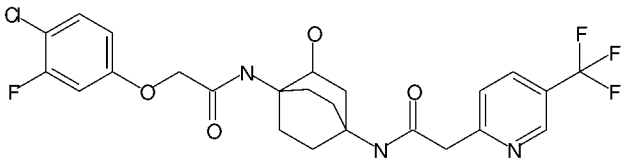
*實例256A：{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙酸*

【0688】如在實例11A和實例11B中描述的反應和純化條件，用5-(三氟甲基)吡啶-3-醇（奧德里奇公司（Aldrich））取代5-羥基-3-甲基苯并[*d*]異噁唑，以給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 278 (M+H)$^+$。



*實例256B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[4-(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.1.1]己-1-基]乙醯胺*

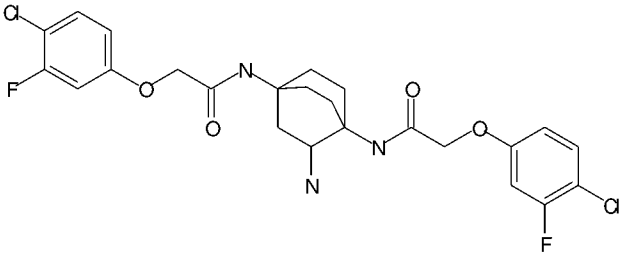
【0689】如在實例81中描述的反應和純化條件，用實例256A的產物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，並且用實例88C的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽，以給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.73 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 502 (M+H)$^+$。



1700465 Xiangdong Xu

**實例257：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(2-羥基-4-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基)乙醯胺（化合物356）**

【0690】使用描述在實例214中的方法學，用2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.85 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, $J$ = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, $J$ = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, $J$ = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.02 (dd, $J$ = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.26 (ddd, $J$ = 12.2, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.06 (ddd, $J$ = 12.2, 10.5, 4.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 6H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 530.1 $(M+H)^+$。



1700689 Xiangdong Xu

**實例258：*N*,*N*'-(2-胺基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物357）**

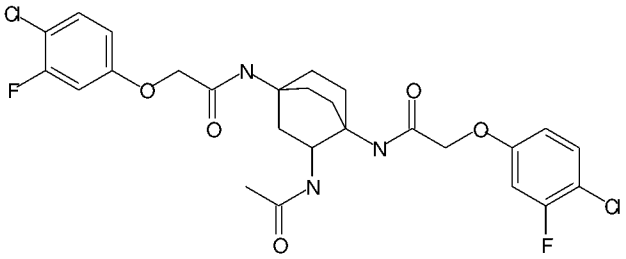
*實例258A：N,N'-(2-疊氮基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]*

【0691】在120°C下，將在微波反應器小管中的實例245（0.25 g，0.412 mmol）和疊氮化鈉（0.134 g，2.058 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2.5 mL）中的混合物在微波爐（Biotage® Initiator，450 W）中加熱45分鐘。將該反應混合物冷卻至環境溫度，並且在水和乙酸乙酯之間分配。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，並且過濾。將該濾液濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中10%-95%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 μm柱（250 × 21.2 mm）上）進行純化，以給出34 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (td, $J$ = 8.9, 5.3 Hz, 2H), 7.02 (dd, $J$ = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.81 (dddd, $J$ = 8.5, 5.5, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.66 (ddd, $J$ = 10.3, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 4H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 1.99 - 1.59 (m, 9H)。

*實例258B：N,N'-(2-胺基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]三氟乙酸鹽*

【0692】在50 psi的氫下，在環境溫度下，將在50 mL壓力瓶中的實例258A（32 mg，0.058 mmol）和Raney®-鎳 2800，水漿（85.1 mg，0.652 mmol）在四氫呋喃（6 mL）中的混合物搖動16小時。過濾後，將該濾液濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中10%-95%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 μm柱（250 × 21.2 mm）上）進行純化，以給出27 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) $\delta$ ppm 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (td, J = 8.7, 5.8 Hz, 2H), 6.89 (ddd, J = 16.3, 10.9, 2.8 Hz, 2H), 6.79 (tq, J = 8.8, 3.0, 2.4 Hz, 2H), 4.56 - 4.41 (m, 4H), 4.33 (dd, J = 10.7, 5.6 Hz,

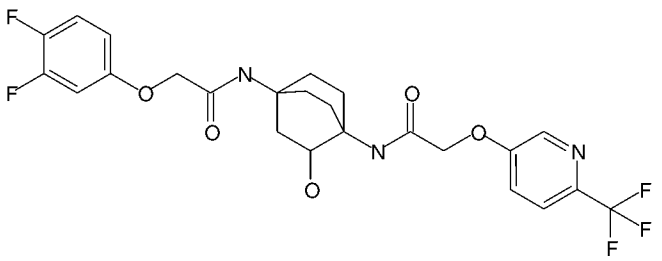
1H), 2.58 -2.41 1.69 (m, 10H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 528.1 $(M+H)^+$.



1700690 Xiangdong Xu

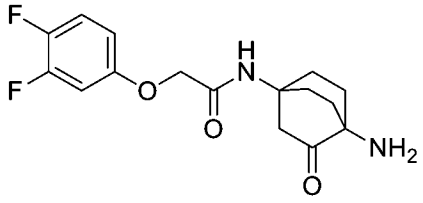
**實例259：*N*,*N*'-(2-乙醯胺基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物358）**

【0693】向實例258（0.018 g，0.028 mmol）和吡啶（0.011 mL，0.140 mmol）在二氯甲烷（1.0 mL）的溶液中添加乙酸酐（7.93 µl，0.084 mmol），並且將該混合物在環境溫度下攪拌1小時。將該混合物濃縮,並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中10%-95%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 µm柱（250 × 21.2 mm）上）進行純化，以給出12 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.9, 6.9 Hz, 2H), 7.01 (ddd, J = 15.7, 11.3, 2.9 Hz, 2H), 6.80 (ddt, J = 24.1, 9.0, 1.9 Hz, 2H), 4.44 - 4.23 (m, 4H), 4.07 (s, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.45 - 2.27 (m, 2H), 2.02 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.56 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 570.2 $(M+H)^+$。



1700745 Xiangdong Xu

**實例260：2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-[3-羥基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物359）**



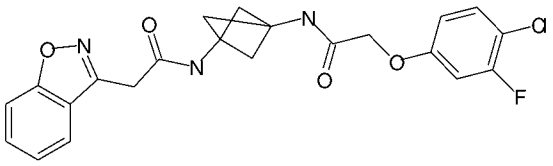
*實例260A：N-(4-胺基-3-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺*

【0694】使用描述在實例198F - 198H中的方法學，用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.78 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 6.76 (br s, 1H), 6.76 - 6.68(m, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 4H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 4H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 325.0 $(M+H)^+$。

*實例260 B：2-(3,4-二氟苯氧基)-N-[3-羥基-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺*

【0695】將實例260A（0.1 g，0.308 mmol）、2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸（0.085 g，0.385 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.135 mL，0.771 mmol）在二甲基甲醯胺（DMF）（3.0 mL）中的混合物用2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.176 g，0.463 mmol）處理，並且將該反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將揮發物在高真空下去除，並且將該殘餘物溶解於二氯甲烷/甲醇（1：1，2 mL）中，並且用硼氫化鈉（0.058 g，1.542 mmol）在環境溫度下處理1小時。將該反應混合物濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中線性梯度中10%-95%乙腈在Phenomenex®

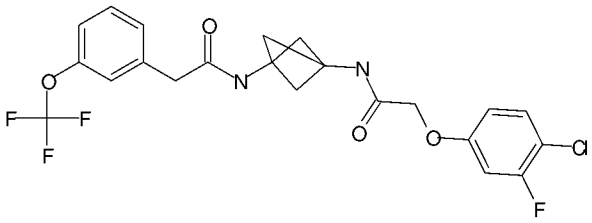
C18 5 μm柱（25 mm × 21.2 mm）上，以流速25 mL/分鐘）進行純化，以給出85 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 7.00 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.71 (dq, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.1, 9.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.78 (m, 4H), 1.82 - 1.67 (m, 5H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 530.2 $(M+H)^+$。



1701196 Kathy Sarris

**實例261：2-(1,2-苯并噁唑-3-基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物360）**

【0696】使用上文描述的方法學製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$/$D_2O$) $\delta$ ppm 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.26 (s, 6H)；MS (APCI) *m/z* 444 $(M+H)^+$。

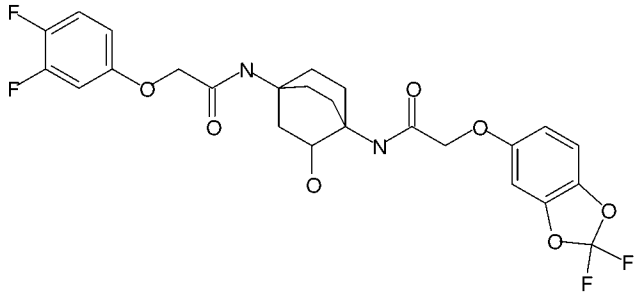


1701197 Kathy Sarris

**實例262：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺**

**基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物361）**

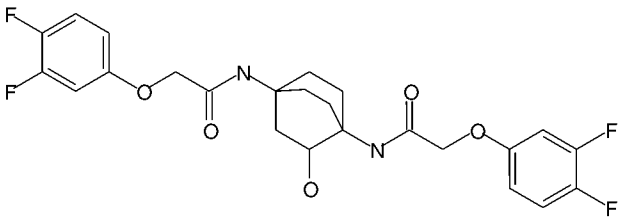
【0697】 使用上文描述的方法學製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$/$D_2O$) $\delta$ ppm 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 7.05 (dd, $J$ = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (d, $J$ = 11.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)；MS (APCI) $m/z$ 487 $(M+H)^+$。



1701298 Xiangdong Xu

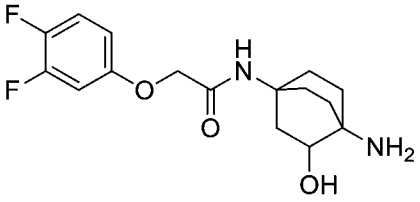
**實例263：2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]-*N*-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物362）**

【0698】 使用描述在實例260中的方法學，用實例206B取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.45 (s, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J = 8.9, 4.1, 2.1 Hz, 2H), 5.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 16.2 Hz, 4H), 4.02 (dt, J = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 12.3, 10.7, 4.6 Hz, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 10H)；MS ($ESI^+$) $m/z$ 541.1 $(M+H)^+$。



1702402 Xiangdong Xu

**實例264：*N*,*N*'-(2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺]（化合物363）**



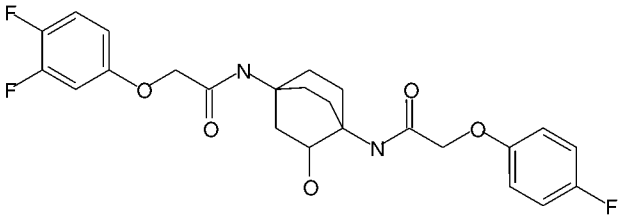
*實例264A：N-(4-胺基-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽*

【0699】使用描述在實例198F-198I中的方法學，用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.00 (s, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (dt, $J$ = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J$ = 12.7, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 6.75 (dtd, $J$ = 8.5, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (dt, $J$ = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 2.32 (ddd, $J$ = 12.9, 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.85 (tt, $J$ = 13.6, 6.9 Hz, 5H), 1.68 (ddt, $J$ = 11.5, 7.2, 3.5 Hz, 1H), 1.59 (ddt, $J$ = 14.4, 10.3, 2.2 Hz, 1H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 327.3 (M+H)$^+$。

*實例264B：N,N'-(2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺]*

【0700】使用描述在實例202中的方法學，用實例264A取代198I，並且用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.43 (s,

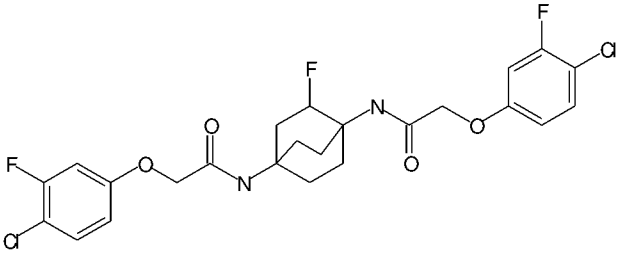
1H), 7.32 (td, J = 9.4, 7.7 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (tdd, J = 12.3, 6.7, 3.0 Hz, 2H), 6.73 (tt, J = 9.2, 2.6 Hz, 2H), 5.06 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 4.09 - 3.95 (m, 1H), 2.23 (td, J = 10.4, 9.8, 4.8 Hz, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.76 (tt, J = 9.9, 7.0 Hz, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 497.1 (M+H)$^+$。



1702403 Xiangdong Xu

**實例265：2-(3,4-二氟苯氧基)-*N*-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物364）**

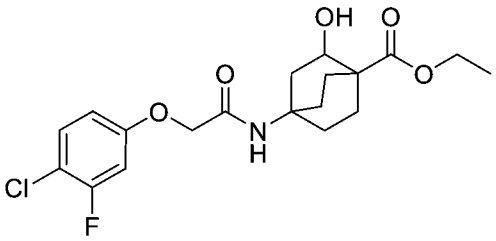
【0701】使用描述在實例264中的方法學，用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.43 (s, 1H), 7.32 (q, J = 9.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15 - 6.86 (m, 5H), 6.72 (ddt, J = 10.8, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 3.96 (dt, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 2.24 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.09 (td, J = 12.6, 11.9, 8.4 Hz, 1H), 1.88 - 1.70 (m, 8H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 479.2 (M+H)$^+$。



1702581 Yunsong Tong

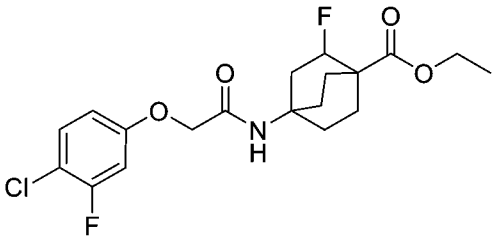
**實例266：*N*,*N*'-(2-氟二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧**

**基)乙醯胺]（化合物365）**



*實例266A：4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯*

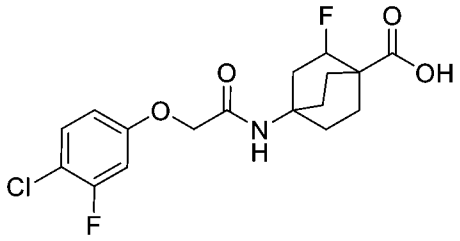
【0702】向實例173F的產物（350 mg，0.88 mmol）在$CH_2Cl_2$（5 mL）和甲醇（5 mL）的溶液中添加硼氫化鈉（36.6 mg，0.97 mmol）。將反應混合物攪拌1.5小時。將該溶液用鹽水和飽和的水性$NaHCO_3$處理，並且用$CH_2Cl_2$萃取（2×）。將該合併的有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將該殘餘物在12 g矽膠柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統用庚烷/乙酸乙酯（5：5至4：6）洗脫進行純化，以提供該標題化合物（0.223 g，0.56 mmol，63%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 399.9 $(M+H)^+$。



*實例266B：4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-氟二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯*

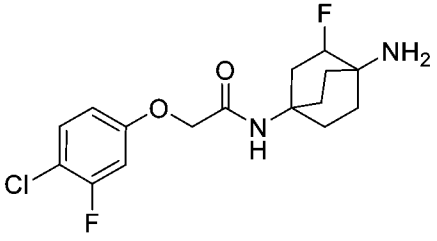
【0703】在0°C下，向實例266A的產物（185.0 mg，0.46 mmol）在$CH_2Cl_2$（10 mL）的溶液中添加(二乙基胺基)三氟化硫（DAST，0.12 mL，0.93 mmol）。1小時後，允許該反應物加熱至環境溫度，並且攪拌5小時。將該反應混合物用飽和的水性$NaHCO_3$（10 mL）淬滅，並且用

$CH_2Cl_2$（2 × 10 mL）萃取。將該合併的有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將該殘餘物在12 g矽膠柱上，使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用庚烷/乙酸乙酯（6：4）洗脫進行純化，以提供該標題化合物（0.124 g，0.31 mmol，67%產率）。MS (ESI+) *m/z* 402.2 $(M+H)^+$。




*實例266C：4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-氟二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸*

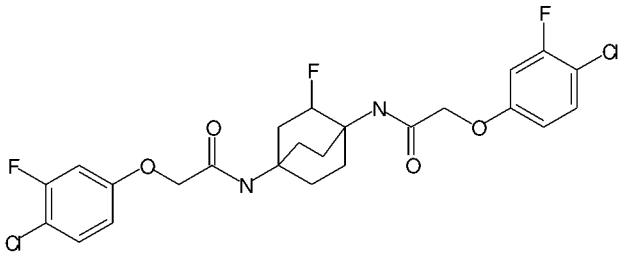
【0704】向實例266B（0.12 g，0.30 mmol）在甲醇（1.5 mL）和四氫呋喃（1.5 mL）的溶液中添加氫氧化鋰（0.021 g，0.90 mmol）在水（0.5 mL）中的溶液。允許該混合物攪拌16小時。在減壓下將揮發物去除。將殘留的溶液用水稀釋（1 mL），並且用2.5 N HCl處理直到出現白色懸浮液。將該懸浮液過濾，並且將收集的固體用水洗滌，並且真空烘箱乾燥，以提供該標題化合物（88.9 mg，0.24 mmol，80%產率）。MS (ESI+) *m/z* 374.1 $(M+H)^+$。




*實例266D：N-(4-胺基-3-氟二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺，三氟乙酸*

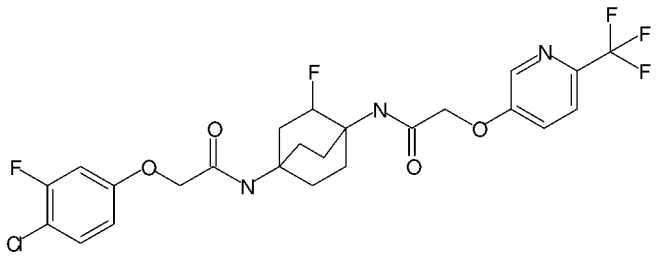
【0705】向實例266C的產物（85.0 mg，0.227 mmol）在甲苯（2

mL）的懸浮液中添加三乙胺（0.063 mL，0.46 mmol）和二苯基磷醯基疊氮化物（0.074 mL，0.34 mmol）。將該混合物在110°C下加熱1小時。允許該混合物冷卻至環境溫度後，將該反應混合物用3 N HCl（2 mL）處理，隨後攪拌16小時。將各層分離，並且將該水層藉由反相HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供該標題化合物（17.4 mg，0.050 mmol，17%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 345.1 $(M+H)^+$。



*實例266E：N,N'-(2-氟二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]*

【0706】如在實例242中描述的該反應，用實例266D取代實例112A，並且用2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.71 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.03 (dt, J = 11.4, 2.7 Hz, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.30 (dd, J = 54.2, 8.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.46 - 1.61 (m, 10H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 531.0 $(M+H)^+$。

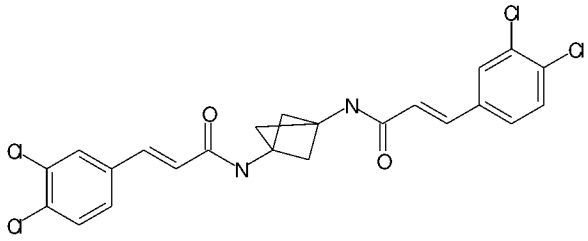


1703861 Yunsong Tong

**實例267：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-氟-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-**

**基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物366）**

【0707】 如在實例242中描述的該反應，用實例266D取代實例112A，並且用實例301B取代2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.41 - 5.19 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.45 - 1.69 (m, 10H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 548.3 $(M+H)^+$。

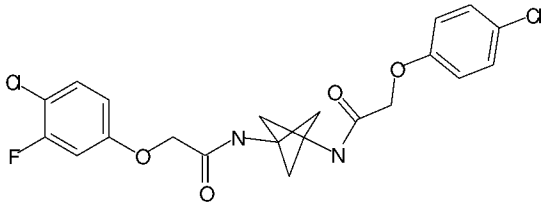


1704895 Yunsong Tong

**實例268：(2*E*,2'*E*)-*N*,*N*'-(二環[1.1.1]戊烷-1,3-二基)雙[3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯醯胺]（化合物367）**

【0708】 允許二環[1.1.1]戊烷-1,3-二胺二鹽酸鹽（30.0 mg，0.175 mmol）、(*E*)-3-(3,4-二氯苯基)丙烯酸（91 mg，0.42 mmol）、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物（HATU，160 mg，0.42 mmol）和三乙胺（0.15 mL，1.05 mmol）在四氫呋喃（3 mL）中的混合物攪拌16小時。將該懸浮液過濾，並且將該等收集的固體用乙酸乙酯和水洗滌，並且真空烘箱乾燥以提供該標題化合物（60.2 mg，0.12 mmol，69%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-*d*) $\delta$ ppm 8.76 (s, 2H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 6.61

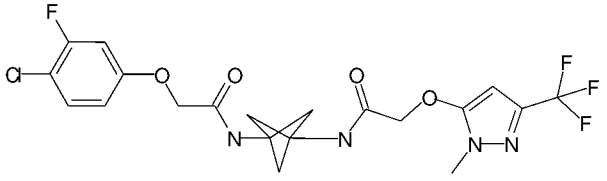
(d, J = 15.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 496.9 (M+H)$^+$。



1704909 Seungwon Chung

**實例269：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物368）**

【0709】在環境溫度下，向實例9B的產物（40 mg，0.100 mmol）在二氯甲烷（0.33 mL）和水（0.17 mL）中的溶液中添加2-(4-氯苯氧基)乙醯氯（0.017 mL，0.110 mmol）和氫氧化鈉（12.0 mg，0.301 mmol）。將該反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。向該反應混合物中添加水，並且形成了白色固體。將該等固體經過濾分離，用水洗滌，並且用製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（30 mg，0.066 mmol，66%產率）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.26 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 455 (M+H)$^+$。

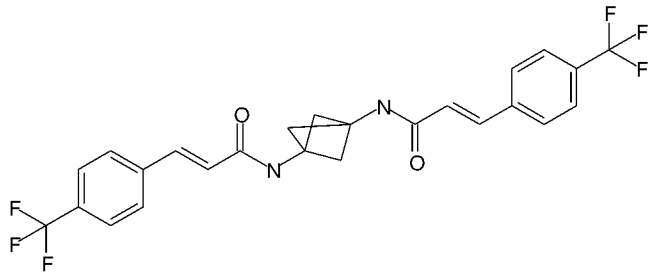


1704910 Seungwon Chung

**實例270：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-**

**吡唑-5-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物369）**

【0710】向實例28A（50 mg，0.138 mmol）在乙腈（0.772 mL）的溶液中添加1-甲基-3-(三氟甲基）-1*H*-吡唑-5-醇（25.3 mg，0.152 mmol）和碳酸鉀（57.4 mg，0.415 mmol）。將該混合物在70°C下攪拌1小時。1小時後，添加另外的1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-醇（25.3 mg，0.152 mmol），並且將該混合物再攪拌1小時。將該反應混合物過濾，並且將該濾液在減壓下濃縮。將該殘餘物經由製備型HPLC[沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（55 mg，0.112 mmol，81%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 491 (M+H)$^+$。

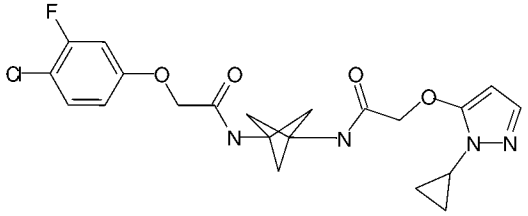




**實例271：(2*E*,2'*E*)-*N*,*N*'-(二環[1.1.1]戊烷-1,3-二基)雙{3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯胺}（化合物370）**

【0711】如在實例268中描述的該反應，用(*E*)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙烯酸取代(*E*)-3-(3,4-二氯苯基)丙烯酸給出該標題化合物。$^1$H NMR

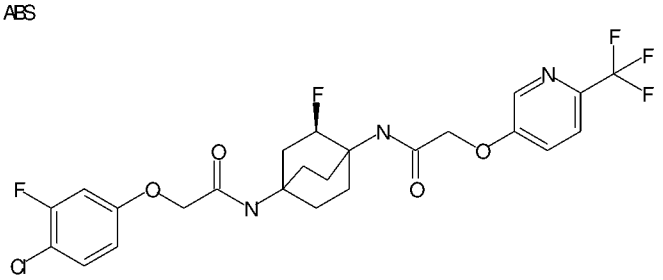
(400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.86 (s, 2H), 7.77 (s, 8H), 7.48 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 495.1 (M+H)$^+$。



1705509 Seungwon Chung

**實例272：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(1-環丙基-1*H*-吡唑-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物371）**

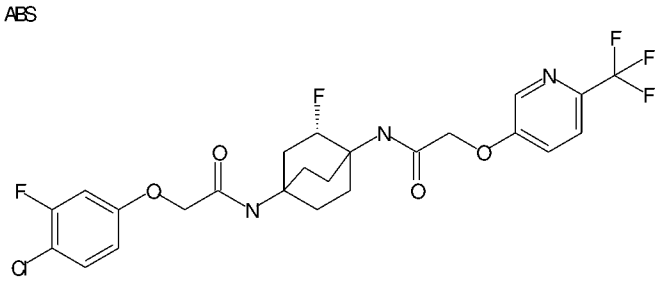
【0712】如在實例270中描述的反應和純化條件，用1-環丙基-1*H*-吡唑-5-醇取代1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-醇給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.49 (tt, J = 7.3, 3.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 0.95 - 0.83 (m, 4H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 449 (M+H)$^+$。



1705519 Yunsong Tong

**實例273：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*R*)-3-氟-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物372）**

【0713】在$CO_2$下，藉由手性SFC（超臨界流體層析），使用Chiralpak® AD-H柱（21 × 250 mm, 環境溫度)，用具有0.1%二乙胺（流速70 g/分鐘，背壓101巴）30% $CH_3OH$緩衝液來純化實例267，以給出該標題化合物（從該柱上洗脫出的第一對映體）。絕對的立體化學分配係任意的。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.45 - 1.58 (m, 10H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 548.3 $(M+H)^+$。

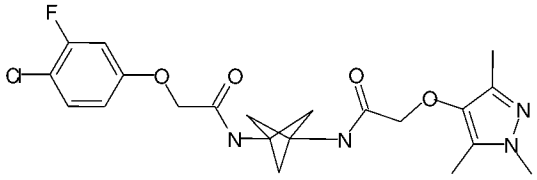



1705520 Yunsong Tong

**實例274：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-氟-4-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物373）**

【0714】在$CO_2$下，藉由手性SFC（超臨界流體層析），使用Chiralpak® AD-H柱（21 × 250 mm，環境溫度），用具有0.1%二乙胺（流速70 g/分鐘，背壓101巴）30% $CH_3OH$緩衝液來純化實例267，以給出該標題化合物（從該柱上洗脫出的第二對映體）。絕對的立體化學分配係任意的。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.30 (dd,

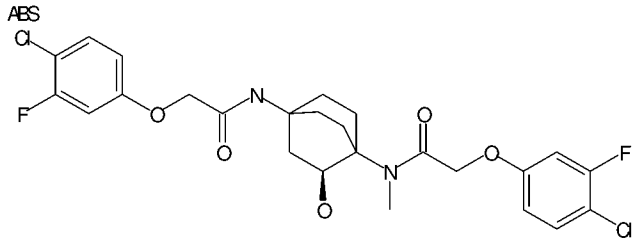
J = 54.2, 8.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.46 - 1.54 (m, 10H)。MS (ESI$^+$) *m/z* 548.3 (M+H)$^+$。



1705564 Seungwon Chung

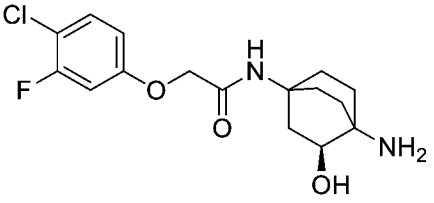
**實例275：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物374）**

【0715】如在實例270中描述的反應和純化條件，用1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-醇取代1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-醇給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 451 (M+H)$^+$。



1705595 Xiangdong Xu

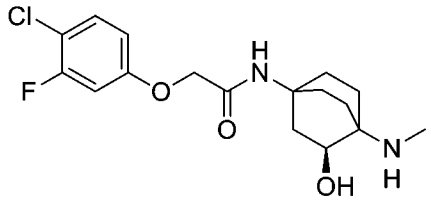
**實例276：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-*N*-甲基乙醯胺（化合物375）**



*實例276A：N-[(3S)-4-胺基-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(4-氯-3-*

*氟苯氧基)乙醯胺三氟乙酸鹽*

【0716】 藉由實例198I的手性製備型SFC分離該標題化合物，其為從該柱上洗脫的第二個峰，隨後藉由反相HPLC純化以給出呈三氟乙酸鹽的產物。該製備型SFC（超臨界流體層析）在Thar 200製備型SFC（SFC-5）系統上進行，使用Chiralpak® IC，300 × 5 0 mm I.D，10 μm柱。將該柱在38°C下加熱，並將反壓調節器設置保持在100巴。該流動相A係$CO_2$，並且B係異丙醇（0.1%氫氧化銨）。該層析在45%的流動相B，以流速200 mL/分鐘均勻分離來進行。級分收集係時間觸發的，用UV監測波長設定在220 nm處。製備型HPLC在Gilson 281半製備型HPLC系統上進行，使用Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™柱（250 mm × 80 mm）柱。使用一種梯度的乙腈(A)和在水中的0.075%三氟乙酸(B)，在流速80 mL/分鐘。使用從約30%的A至約100%的A的線性梯度經過約30分鐘。檢測方法係在220 nM和254 nM波長的UV檢測。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) $\delta$ ppm 7.36 (t, $J$=8.77 Hz, 1H), 6.89 (dd, $J$=10.74, 2.85 Hz, 1H), 6.79 (br d, $J$=9.21 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.94 (br d, $J$=8.33 Hz, 1H), 2.55 (br t, $J$=12.50 Hz, 1H), 2.35 - 1.84 (m, 8H), 1.83 - 1.58 (m, 2H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 343.0 $(M+H)^+$。




*實例276B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-3-羥基-4-(甲基胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺*

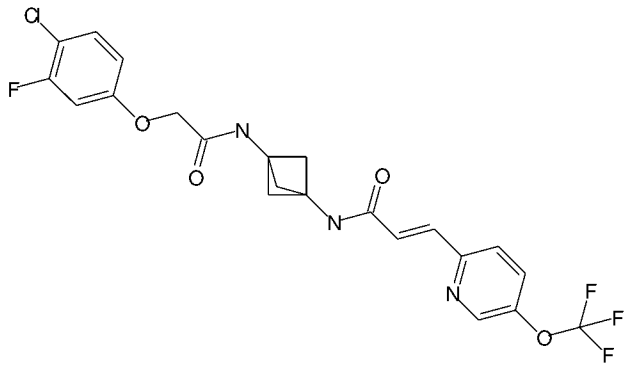
【0717】 將實例276A（0.2 g，0.438 mmol）、甲醛（0.049 mL，0.657 mmol）和乙酸（0.100 mL，1.751 mmol）在水（1.0 mL）中的混

合物用鋅（0.057 g，0.876 mmol）處理，並且將該反應物在環境溫度下攪拌16小時。在減壓下將揮發物去除，並且將該殘餘物用甲醇/二甲基亞碸的1：1混合物溶解，並且過濾。將該濾液經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中5%-70%乙腈，以80 mL/分鐘在Phenomenex® C18 10 μm柱（25 × 80 mm）上）進行純化，以給出136 mg的呈白色玻璃狀固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.40 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.75 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.89 (ddd, J = 8.7, 3.4, 1.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.89 - 1.70 (m, 5H), 1.74 - 1.44 (m, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 357.2 $(M+H)^+$。

*實例276C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-N-甲基乙醯胺*

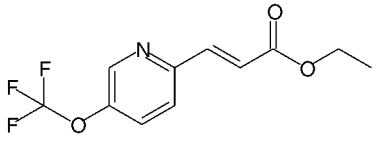
【0718】將實例276B（65 mg，0.138 mmol）、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（35.3 mg，0.173 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.121 mL，0.690 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的混合物用2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V）（79 mg，0.207 mmol）處理，並且將該反應物在環境溫度下攪拌16小時。將溶劑去除，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中20%-100%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 μm柱（250 × 21.2 mm）上）純化三次，以給出15 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.77 - 8.68 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85

(ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.55 - 2.40 (m, 5H), 1.98 - 1.82 (m, 6H), 1.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 543.2 (M+H)$^+$。



1705597 Lei Shi

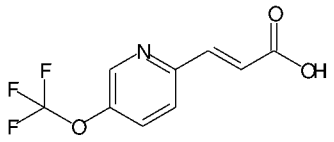
**實例277：(2*E*)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]丙-2-烯醯胺（化合物376）**



*實例277A：(E)-3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)丙烯酸乙酯*

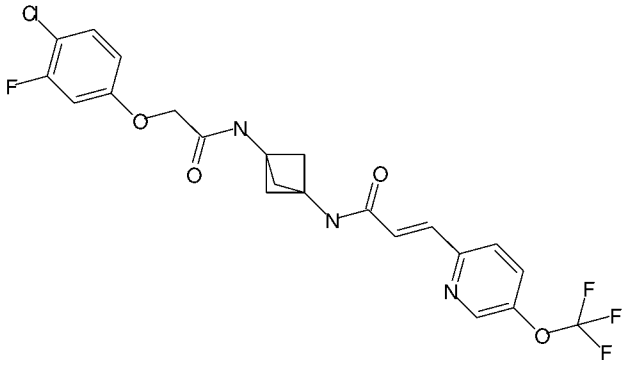
【0719】向在微波管中的(*E*)-乙基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)丙烯酸酯（Frontier，0.684 g，3.02 mmol）、碳酸鉀（0.87 g，6.30 mmol）、[1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵]二氯鈀(II)（0.21 g，0.25 mmol）和2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶（Ark Pharm，0.61 g，2.52 mmol）中的混合物中添加二甲氧基乙烷（5 mL）和水（0.1 mL）。將該管密封

並用氮氣脫氣三次（每次反相沖洗）。然後將該管在Biotage® Initiator+微波反應器中加熱並在110°C下輻射30分鐘。打開該密封，並且將各層分離。將該有機層經由玻璃超細纖維玻璃料過濾，並且在真空中濃縮。將殘餘物經由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 150 mm，流速80 mL/分鐘，在緩衝液中的（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出標題化合物（0.37 g，1.42 mmol，56%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 262 (M+H)$^+$。



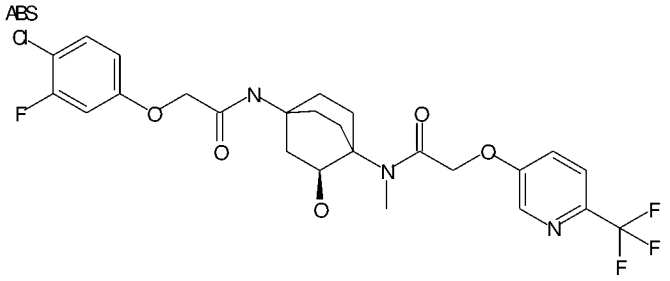
*實例277B：(E)-3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)丙烯酸*

【0720】 如在實例105B中描述的反應和純化條件，用實例277A的產物取代實例105A的產物給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 234 (M+H)$^+$。



*實例277C：(2E)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]丙-2-烯醯胺*

如在實例81中描述的反應和純化條件，用實例277B的產物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，並且用實例27D的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽給出該標題化合物。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.30 (s, 6H)；MS (DCI) *m/z* 517 $(M+NH_4)^+$.

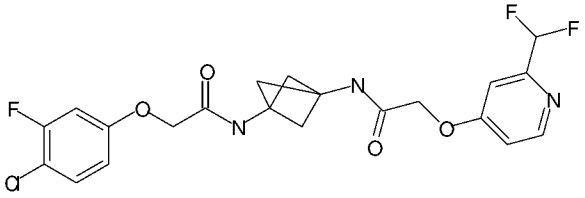



1705599 Xiangdong Xu

**實例278：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-*N*-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺（化合物377）**

【0721】使用描述在實例276中的方法學，用2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.75 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.86 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z*

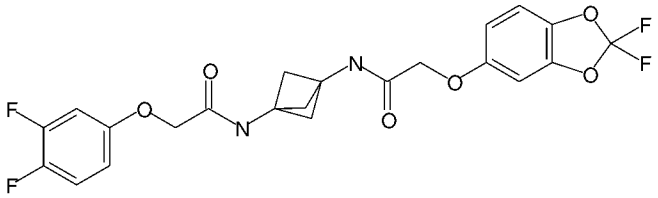
560.2 $(M+H)^+$.



1705745 Yunsong Tong

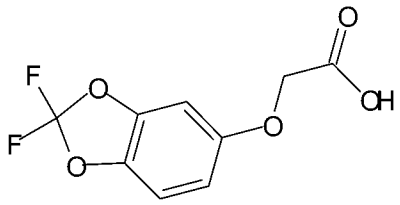
**實例279：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物378）**

【0722】在140°C下，將實例28A（65.0 mg，0.180 mmol）、2-(二氟甲基）吡啶-4-醇（39.2 mg，0.27 mmol）、碳酸鉀（49.7 mg，0.36 mmol）和碘化鉀（2.09 mg，0.013 mmol）在丙酮（2.5 mL）中的混合物在Biotage® Initiator微波反應器中加熱40分鐘。將該反應混合物過濾，並且將該濾液濃縮。該殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供該標題化合物（68.4 mg，0.145 mmol，81%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.82 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.17 - 6.98 (m, 2.3H), 6.94 - 6.70 (m, 1.8H), 4.64 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 470.2 $(M+H)^+$。



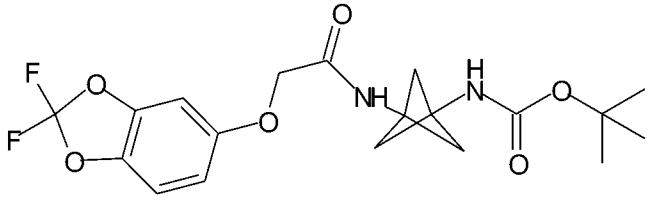
1706042 Lei Shi

**實例280：2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]-*N*-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物379）**



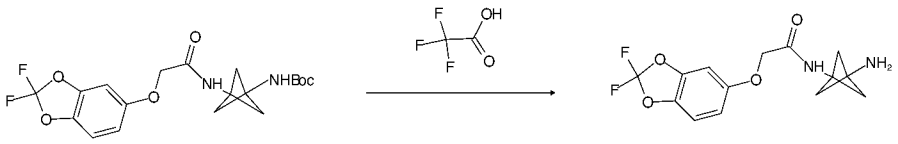
*實例280A：[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙酸*

【0723】如在實例11A和實例11B中描述的反應和純化條件，用實例159A的產物取代5-羥基-3-甲基苯并[*d*]異噁唑給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 233 $(M+H)^+$。



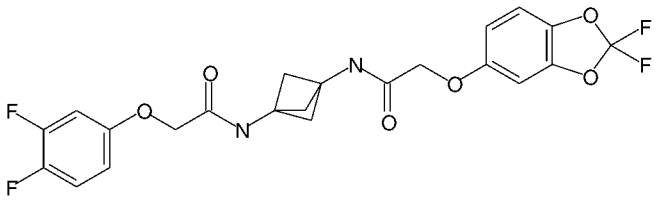
*實例280B：(3-{2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯*

【0724】如在實例11C中描述的反應和純化條件，用實例280A的產物取代實例11B的產物，並且用(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯取代實例9B的產物給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 435 $[M+Na]^+$。



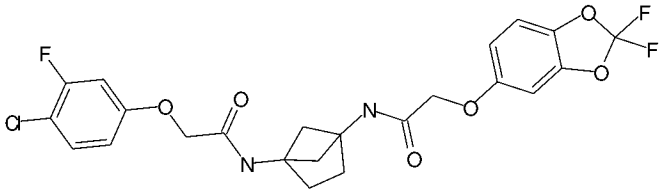
*實例280C：N-(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)-2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺*

【0725】 如在實例9D中描述的反應和純化條件，用實例280B的產物取代實例9C的產物給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 313 (M+H)$^+$。



*實例280D：2-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]-N-{3-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺*

【0726】 如在實例81中描述的反應和純化條件，用2-(3,4-二氟苯氧基)乙酸（Combi-Blocks）取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，並且用實例280C的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.70 (s, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 12.6, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.27 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 483 (M+H)$^+$。

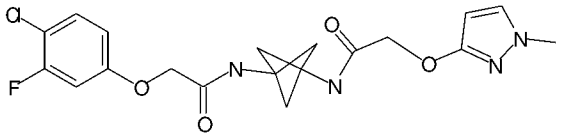


1706046 Lei Shi

**實例281：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(4-{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[2.1.1]己-1-基)乙醯胺（化合物380）**

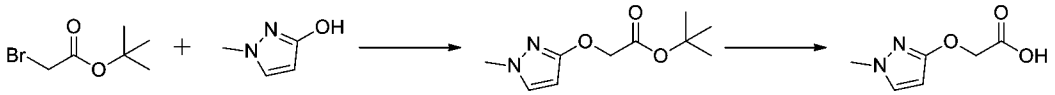
【0727】 如在實例81中描述的反應和純化條件，用實例280A的產物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，並且用實例88C的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽給出該標題化合物。$^1$H NMR (400

MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 530 $(M+NH_4)^+$。



1706370 Seungwon Chung

**實例282：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物381）**



282A 282B

*實例282A：2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氧基)乙酸三級丁酯*

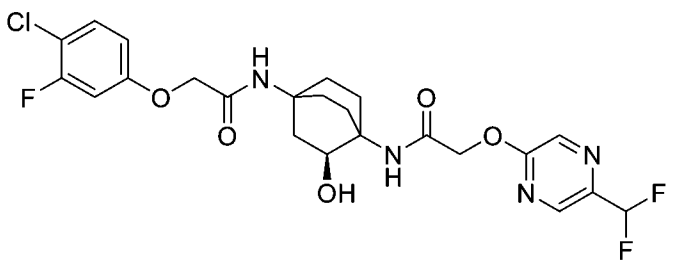
【0728】向2-溴乙酸三級丁酯（0.90 mL，6.12 mmol）在乙腈（10 mL）的溶液中添加1-甲基-1*H*-吡唑-3-醇（400 mg，4.08 mmol）和碳酸鉀（1.69 g，12.2 mmol）。將該混合物在80°C下攪拌1小時。將該反應混合物用6 N HCl（3 mL）和水（20 mL）淬滅。將各層分離，並將水層用乙酸乙酯萃取（3 × 40 mL）。將合併的有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將所得的材料藉由快速柱層析法（$SiO_2$，0-100%乙酸乙酯/庚烷）進行純化，以給出該標題化合物（450 mg，2.12 mmol，52%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 213 $(M+H)^+$。

*實例282B：2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氧基)乙酸*

【0729】向實例282A的產物（400 mg，1.89 mmol）在二氯甲烷（10 mL）的溶液中添加三氟乙酸（1.45 mL，18.9 mmol）。將該混合物在環境溫度下攪拌2小時。添加水，並且然後將該混合物在減壓下濃縮，以給出該標題化合物（200 mg，1.28 mmol，68%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.65 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 157 $(M+H)^+$。

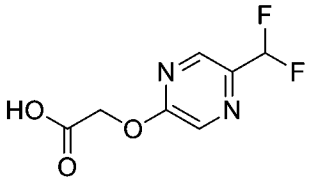
*實例282C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氧基)乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺*

【0730】在環境溫度下，向實例9B的產物（40 mg，0.100 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.80 mL）的溶液中添加實例282B的產物（17.2 mg，0.110 mmol）、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物（HATU，42.0 mg，0.110 mmol）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.053 mL，0.301 mmol）。將該反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，並且然後用製備型HPLC[Waters XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（32 mg，0.076 mmol，75%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)；MS ($ESI^+$) *m/z* 423 $(M+H)^+$。



1706707 Xiangdong Xu

**實例283：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-(2-{[5-(二氟甲基)吡啉-2-基]氧基}乙醯胺基)-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物382）**

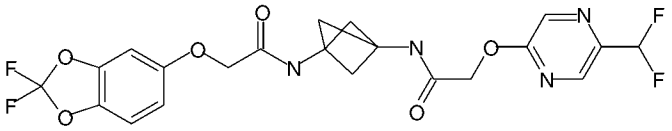


*實例283A：{[5-(二氟甲基)吡啉-2-基]氧基}乙酸*

【0731】使用描述在實例206B中的方法學，用5-(二氟甲基)吡啉-2-醇取代實例206A來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.01 ($J$ = 52.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 205.1 (M+H)$^+$。

*實例283B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-(2-{[5-(二氟甲基)吡啉-2-基]氧基}乙醯胺基)-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺*

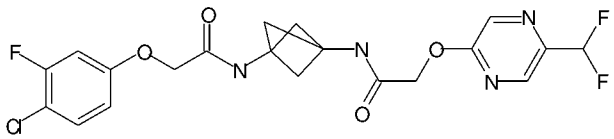
【0732】使用描述在實例202中的方法學，用實例276A取代實例198I，並且用實例283A取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 6.98 - 6.72 (m, 3H), 4.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J = 12.6, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.62 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 529.1 (M+H)$^+$。



1706731 Xiangdong Xu

**實例284：2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]-*N*-[3-(2-{[5-(二氟甲基)吡啉-2-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物383）**

【0733】將實例280C（75 mg，0.215 mmol）、實例283A（43.9 mg，0.215 mmol）、*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.188 mL，1.075 mmol）、*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）以及2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（123 mg，0.323 mmol）的混合物攪拌過夜。將該反應混合物濃縮,並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中10%-85%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 μm柱（250 × 21.2 mm）上）進行純化，以給出85 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.93 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.82 - 6.66 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.20 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 499.0 $(M+H)^+$。

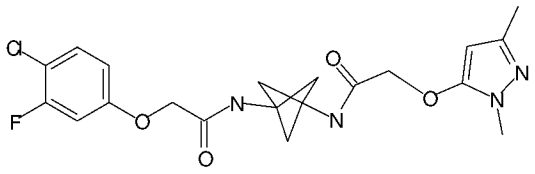


1706732 Xiangdong Xu

**實例285：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[5-(二氟甲基)吡啉-2-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物384）**

【0734】使用描述在實例284中的方法學，用實例9B取代實例280C

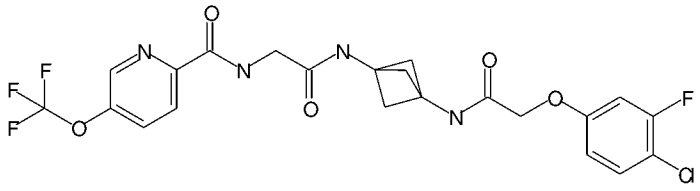
來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.94 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.20 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 471.0 $(M+H)^+$。



1706738 Seungwon Chung

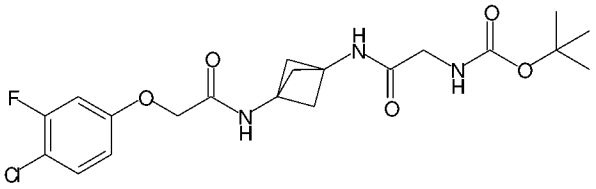
**實例286：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物385）**

【0735】 如在實例282中描述的反應和純化條件，用1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇取代1-甲基-1*H*-吡唑-3-醇給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.99 (s, 3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 437 $(M+H)^+$。



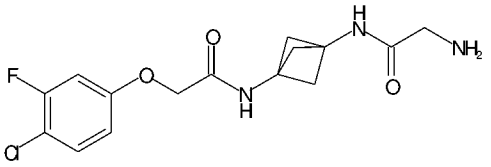
1707340 Lei Shi

**實例287：*N*-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙基]-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺（化合物386）**



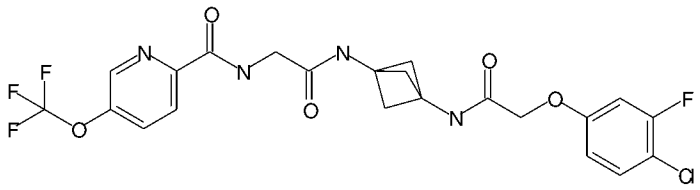
*實例287A：[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙基]胺基甲酸三級丁酯*

【0736】 如在實例81中描述的反應和純化條件，用*N*-(三級丁氧基羰基)甘胺酸取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，並且用實例27D的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽給出該標題化合物。MS (ESI$^-$) *m/z* 440 $(M-H)^-$。



*實例287B：2-胺基-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺*

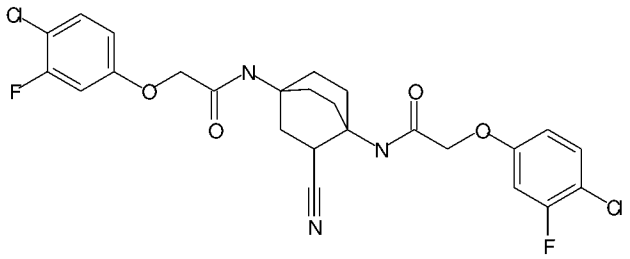
【0737】 如在實例83B中描述的反應和純化條件，用實例287A的產物取代實例83A的產物給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 342 $(M+H)^+$。



*實例287C：N-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙基]-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-甲醯胺*

【0738】 如在實例81中描述的反應和純化條件，用5-(三氟甲氧基)吡啶甲酸（Ark Pharm）取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，並且用實例287B的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽給出該標題化

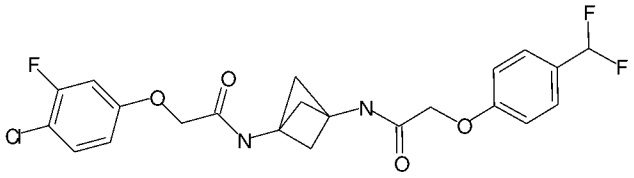
合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.83 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.85 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 531 (M+H)$^+$。



1707347 Xiangdong Xu

**實例288：*N*,*N*'-(2-氰基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物387）**

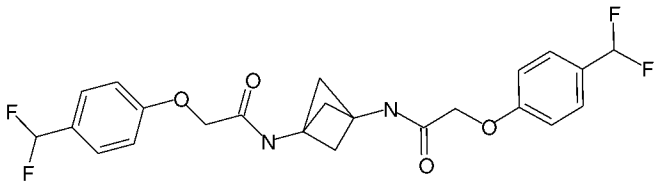
【0739】向實例245（0.43 g，0.708 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（3.0 mL）的溶液中添加四丁基氰化銨（0.248 g，0.920 mmol），並且將該混合物在90°C下攪拌16小時。將該混合物冷卻至環境溫度，並且在水和乙酸乙酯之間分配。將該有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。將該濾液濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中10%-95%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 μm柱（250 × 21.2 mm）上）進行純化，以給出213 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.73 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.58 (tdd, J = 8.9, 4.1, 2.6 Hz, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.92 (ddp, J = 8.3, 4.6, 1.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 5H), 4.78 - 4.64 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.29 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 554.9 (M+$NH_4$)$^+$。



1707425 Qingwei Zhang

**實例289：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[4-(二氟甲基)苯氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物388）**

【0740】 如在實例27E中描述的反應和純化條件，用2-(4-(二氟甲基)苯氧基)乙酸取代2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙酸給出該標題化合物（35 mg，0.075 mmol，83%產率）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 60 Hz, 1H), 6.85 (br d, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 469 (M+H)$^+$。



1707512 Qingwei Zhang

**實例290：*N*,*N*'-(二環[1.1.1]戊烷-1,3-二基)雙{2-[4-(二氟甲基)苯氧基]乙醯胺}（化合物389）**

*實例290A：二環[1.1.1]戊烷-1,3-二胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)*

【0741】 將(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸*三級丁*酯（0.026 g，0.13 mmol）和2,2,2-三氟乙酸（0.222 g，1.95 mmol）在二氯甲烷（0.3 mL）中的混合物在環境溫度下攪拌3小時，並且然後將該混合物在減壓下濃縮以給出該標題化合物（42 mg，99%產率），將其不經純化或

區分使用。

*實例290B：2-(4-(二氟甲基)苯氧基)乙酸甲酯*

【0742】將4-(二氟甲基）苯酚（221 mg，1.53 mmol）、2-溴乙酸甲酯（351 mg，2.30 mmol）和碳酸鉀（486 mg，3.52 mmol）在丙酮（1.5 mL）中的混合物在60°C下攪拌2小時。添加乙酸乙酯（5 mL），並且將該溶液過濾。將該濾液在減壓下濃縮，並且將該殘餘物藉由快速柱層析法，在矽膠（40 g）上用5%-40%乙酸乙酯/庚烷洗脫來進行純化以給出該標題化合物（97 mg，29%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.50 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

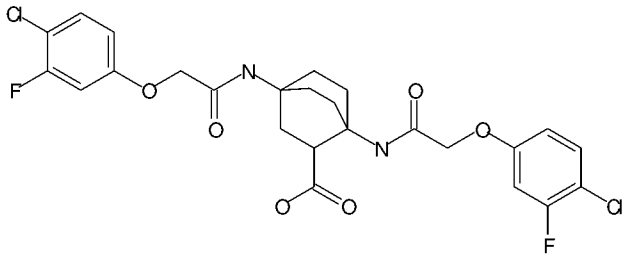
*實例290C：2-(4-(二氟甲基)苯氧基)乙酸*

【0743】向在甲醇（3 mL）中的實例290B的產物（90 mg，0.416 mmol）中添加4 N水性氫氧化鈉溶液（1.77 mL，7.08 mmol）。將該混合物在環境溫度下攪拌16小時。將該混合物用1 N水性HCl溶液酸化至約pH 6。將該所得的混合物用乙酸乙酯（2 × 50 mL）萃取。將該合併的有機級分經無水$Na_2SO_4$乾燥，並且在減壓下濃縮以給出該標題化合物（70 mg，83%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.45 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H)。

*實例290D：N,N'-(二環[1.1.1]戊烷-1,3-二基)雙[2-[4-(二氟甲基)苯氧基]乙醯胺]*

【0744】將在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1 mL）中的實例290C的產物（40.4 mg，0.20 mmol）和*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物（HATU，84 mg，

0.220 mmol）在環境溫度下攪拌5分鐘，然後向其中添加在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（0.5 mL）中的實例290A的產物（32.6 mg，0.1 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（103 mg，0.80 mmol）。將該混合物在環境溫度下攪拌0.5小時，並且然後經由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，50 × 100 mm，流速90 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%水性三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（35 mg，75%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.73 (s, 2H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 4H), 7.06 (d, J = 8 Hz, 4H), 6.96 (t, J = 56 Hz, 2H), 4.50 (s, 4H), 2.27 (s, 6H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 465 $(M-H)^-$。

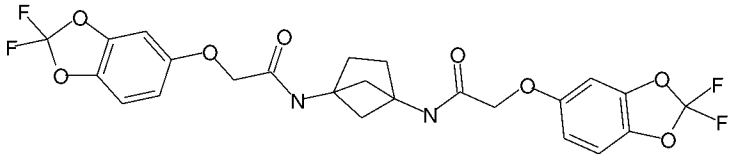


1707850 Xiangdong Xu

**實例291：1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-2-甲酸（化合物390）**

【0745】 在110 °C下，將實例288（40 mg，0.074 mmol）、濃鹽酸（1.0 mL，32.9 mmol）和乙酸（1.0 mL，17.47 mmol）的混合物在微波小瓶中加熱0.5小時。將該溶液在真空下濃縮，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中10%-95%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 μm柱（250 × 21.2 mm）上）進行純化，以給出4.5 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 12.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.43 (dt, J = 11.9, 8.9 Hz, 2H), 6.98 (td, J = 11.5, 2.9 Hz, 2H), 6.78 (dt, J = 9.2, 3.1 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s,

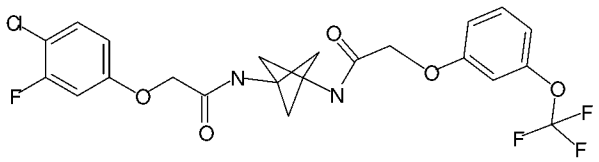
2H), 2.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.53 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 557.0 $(M+H)^+$。



1708084 Lei Shi

**實例292：*N*,*N*'-(二環[2.1.1]己烷-1,4-二基)雙{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺}（化合物391）**

【0746】如在實例83C中描述的反應和純化條件，用實例280A的產物（2當量）取代實例83B的產物，並且用4-胺基二環[2.1.1]己-1-基胺基甲酸三級丁酯（Enamine）取代實例9A的產物給出該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.45 (s, 2H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 558 $(M+NH_4)^+$。

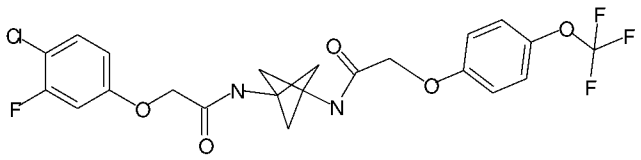


1708247 Seungwon Chung

**實例293：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物392）**

【0747】如在實例282中描述的反應和純化條件，用3-(三氟甲氧基)苯酚取代1-甲基-1*H*-吡唑-3-醇給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 2.2

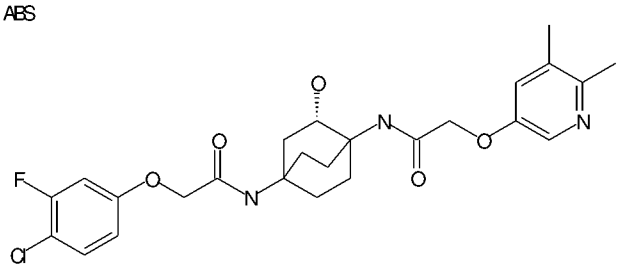
Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 5.1, 2.2 Hz, 2H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 520 (M+NH4)$^+$。



1708248 Seungwon Chung

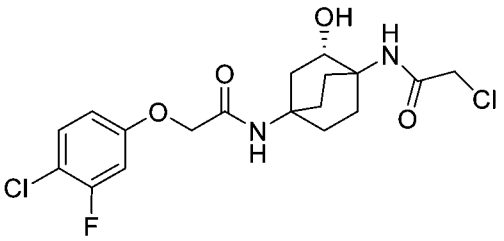
**實例294：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物393）**

【0748】 如在實例282中描述的反應和純化條件，用4-(三氟甲氧基)苯酚取代1-甲基-1*H*-吡唑-3-醇給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.69 (s, 2H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 520 (M+NH4)$^+$。



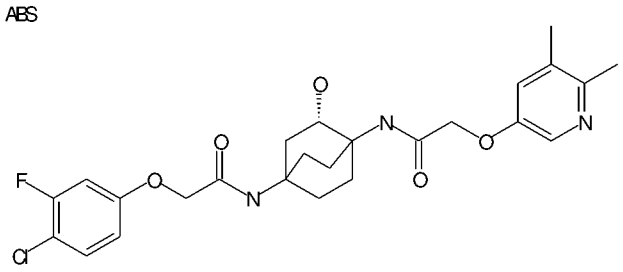
1708552 Yunsong Tong

**實例295：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(5,6-二甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物394）**



*實例295A：2-氯-N-{(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺*

【0749】將實例276A（0.50 g，1.1 mmol）、2-氯乙酸（0.114 g，1.20 mmol）、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物（HATU，0.50 g，1.31 mmol）和三乙胺（0.46 mL，3.28 mmol）在四氫呋喃（10 mL）中的混合物攪拌16小時。將該反應混合物用水和鹽水處理，並且用乙酸乙酯萃取（2×）。將該合併的有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將該殘餘物在80 g矽膠柱上，使用Biotage® Isolera™ One快速系統用乙酸乙酯/庚烷（8：2至9：1）洗脫來進行純化，以提供該標題化合物（0.261 g，0.62 mmol，57%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 419.1 $(M+H)^+$。

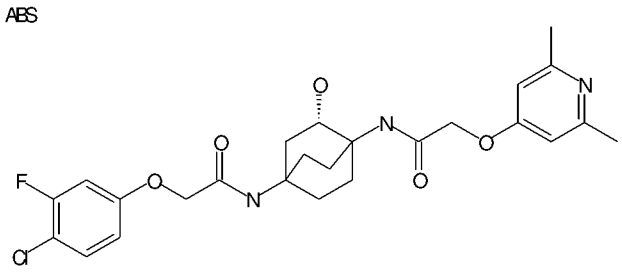



1708552 Yunsong Tong

*實例295B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-4-{2-[(5,6-二甲基吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺*

【0750】在140°C下，將實例295A（55.0 mg，0.13 mmol）、5,6-二甲基吡啶-3-醇（24.2 mg，0.197 mmol）、碳酸鉀（36.3 mg，0.26 mmol）和碘化鉀（1.524 mg，9.18 μmol）在丙酮（2.5 mL）中的混合物在Biotage® Initiator微波反應器中加熱40分鐘。將該反應混合物過濾，並且將該濾液濃縮。將該殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供如三氟乙酸鹽的該標題化合物（24.4 mg，0.048

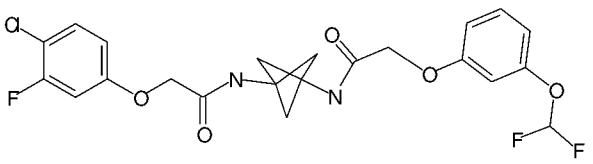
mmol，30%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.01-1.75 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 506.2 (M+H)$^+$。




1708553 Yunsong Tong

**實例296：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物395）**

【0751】 如在實例295B中描述的該反應，用2,6-二甲基吡啶-4-醇取代5,6-二甲基吡啶-3-醇給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.55 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.26 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.06 - 1.67 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 506.2 (M+H)$^+$。

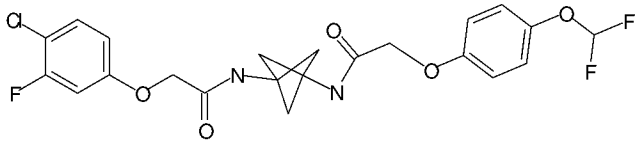



1709503 Seungwon Chung

**實例297：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[3-(二氟甲氧基)苯氧基]乙醯**

**胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物396）**

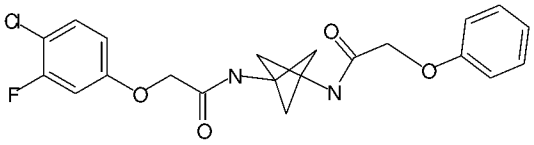
【0752】 如在實例282中描述的反應和純化條件，用3-(二氟甲氧基)苯酚取代1-甲基-1*H*-吡唑-3-醇給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.71 - 8.65 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 502 (M+NH4)$^+$。



1709504 Seungwon Chung

**實例298：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[4-(二氟甲氧基)苯氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物397）**

【0753】 如在實例282中描述的反應和純化條件，用4-(二氟甲氧基)苯酚取代1-甲基-1*H*-吡唑-3-醇給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 - 6.86 (m, 6H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 502 (M+NH4)$^+$。

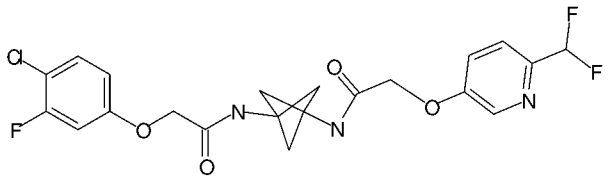


1709508 Seungwon Chung

**實例299：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-苯氧基乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物398）**

【0754】 在環境溫度下，向27D在DMF（0.8 mL）的溶液中添加2-

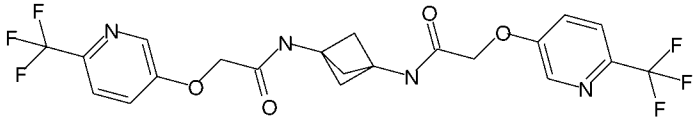
苯氧基乙酸（17.6 mg，0.116 mmol）、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽 *N*-氧化物（HATU，44.1 mg，0.116 mmol）和*N*,*N*-二異丙基乙胺（0.055 mL，0.316 mmol）。將該反應混合物攪拌16小時，並且然後添加水。將該所得的固體經過濾分離，以給出該標題化合物（18 mg，0.043 mmol，41%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 3H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 436 (M+NH4)$^+$。



1710037 Seungwon Chung

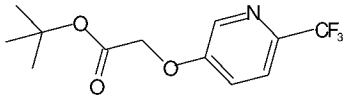
**實例300：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物399）**

【0755】 如在實例282中描述的反應和純化條件，用6-(二氟甲基)吡啶-3-醇取代1-甲基-1*H*-吡唑-3-醇給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.76 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)；$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm -113.20, -114.12；MS (ESI$^+$) *m/z* 436 (M+NH4)$^+$。



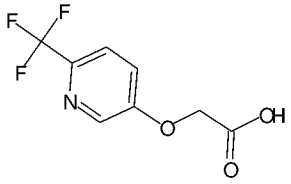
1711428 Lei Shi

**實例301：*N*,*N*'-(二環[1.1.1]戊烷-1,3-二基)雙(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺)（化合物400）**



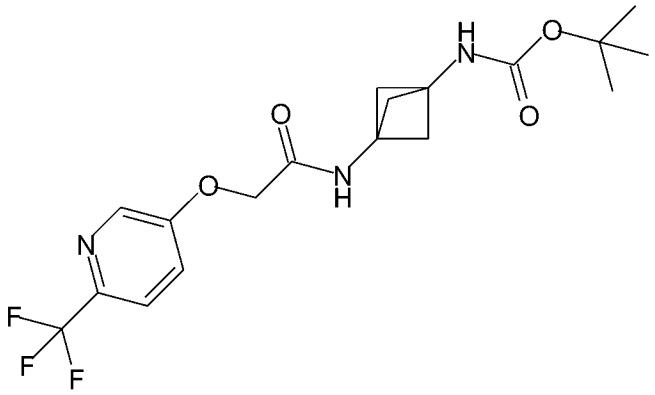
*實例301A：2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸三級丁酯*

【0756】將6-(三氟甲基)吡啶-3-醇（Combi-Blocks，10 g，60.1 mmol）、碳酸鉀（16.6 g，120 mmol）、和溴乙酸三級丁酯（9.25 mL，63.1 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（100 mL）中的混合物加熱至65°C，並且允許攪拌16小時。將該混合物冷卻至環境溫度，並且用飽和的水性$NaHCO_3$（40 mL）淬滅，並且用乙酸乙酯（40 mL）和水（20 mL）稀釋。將各層分離，並將水層用乙酸乙酯萃取（3 × 15 mL）。將該合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，並且在減壓下濃縮。將該所得的殘餘物經柱層析法（$SiO_2$，15%-25%乙酸乙酯/庚烷）進行純化，以給出該標題化合物（16.2 g，58.4 mmol，97%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 278 $(M+H)^+$。



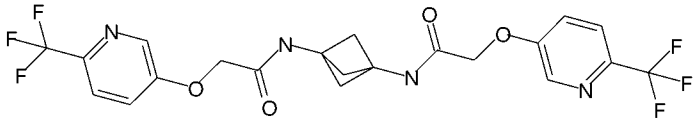
*實例301B：2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸*

【0757】在環境溫度下，向實例301A的產物（16.2 g，58.4 mmol）在二氯甲烷（100 mL）的溶液中添加三氟乙酸（45.0 mL，584 mmol）。允許該混合物在環境溫度下攪拌4小時，並且然後在減壓下濃縮，並且與甲苯共沸以給出固體，將該固體從乙酸乙酯/庚烷中再沈澱的，以給出該標題化合物（12.3 g，55.4 mmol，95%產率）。MS (DCI) *m/z* 239 $(M+NH_4)^+$。



*實例301C：[3-(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯*

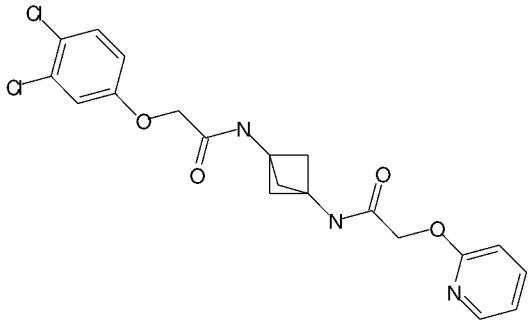
【0758】如在實例81中描述的反應和純化條件，用實例301B的產物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，並且用(3-胺基二環[1.1.1]戊烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯（Pharmablock）取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽給出該標題化合物。MS ($ESI^+$) *m/z* 402 $(M+H)^+$。



*實例301D：N,N'-(二環[1.1.1]戊烷-1,3-二基)雙(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺)*

【0759】如在實例83C中描述的反應和純化條件，用實例301B的產

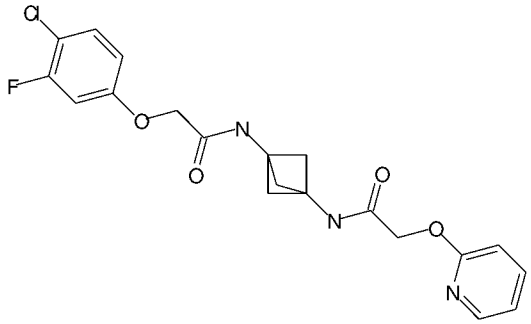
物取代實例83B的產物，並且用實例301C的產物取代實例9A的產物給出該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.82 (s, 2H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 2H), 4.66 (s, 4H), 2.28 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 505 (M+H)$^+$。



1711434 Lei Shi

**實例302：2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(3-{2-[(吡啶-2-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物401）**

【0760】使用上文描述的方法學製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.9, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 436 (M+H)$^+$。

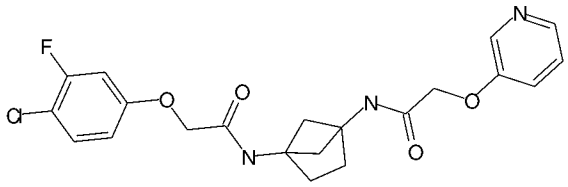


1712007 Lei Shi

**實例303：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[(吡啶-2-基)氧基]乙醯胺基}**

**二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物402）**

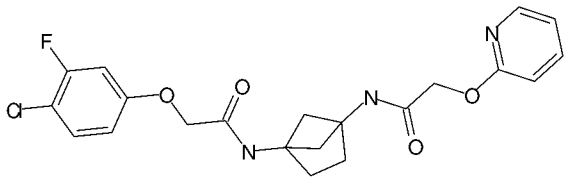
【0761】 使用上文描述的方法學製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12 (ddd, J = 5.0, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.4, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 7.1, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 420 (M+H)$^+$。




1712008 Lei Shi

**實例304：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(4-{2-[(吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[2.1.1]己-1-基)乙醯胺（化合物403）**

【0762】 使用上文描述的方法學製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.50 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 4.0, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 434 (M+H)$^+$。

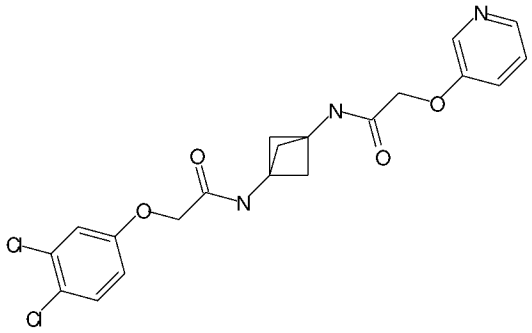



1712009 Lei Shi

**實例305：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(4-{2-[(吡啶-2-基)氧基]乙醯胺基}**

**二環[2.1.1]己-1-基)乙醯胺（化合物404）**

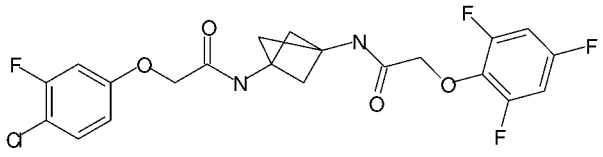
【0763】使用上文描述的方法學製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (ddd, J = 5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.4, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 7.1, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 434 (M+H)$^+$。



1712010 Lei Shi

**實例306：2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(3-{2-[(吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物405）**

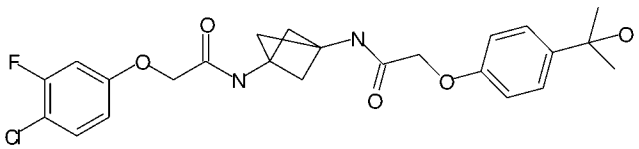
【0764】使用上文描述的方法學製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 436 (M+H)$^+$。



1712195 Seungwon Chung

**實例307：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物406）**

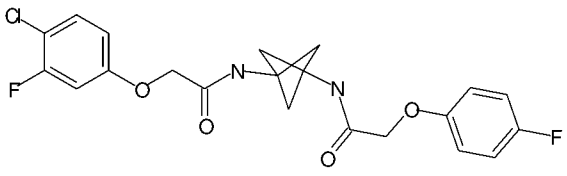
【0765】 如在實例270中描述的反應和純化條件，用2,4,6-三氟苯酚取代1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-醇給出該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 9.0, 0.9 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 473 (M+H)$^+$。



1712284 Seungwon Chung

**實例308：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[4-(2-羥基丙烷-2-基)苯氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物407）**

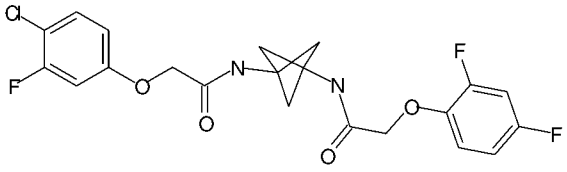
【0766】 如在實例270中描述的反應和純化條件，用4-(2-羥基丙烷-2-基)苯酚取代1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-醇給出該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.37 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 458 (M-OH)$^+$。



1712285 Seungwon Chung

**實例309：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物408）**

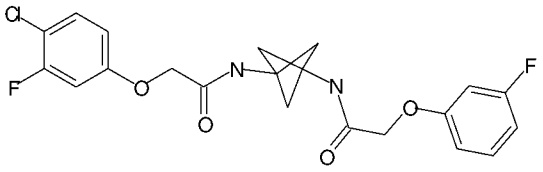
【0767】如在實例299中描述的反應和純化條件，用2-(4-氟苯氧基)乙酸取代2-苯氧基乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 477 (M+NH4)$^+$。



1712286 Seungwon Chung

**實例310：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(2,4-二氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物409）**

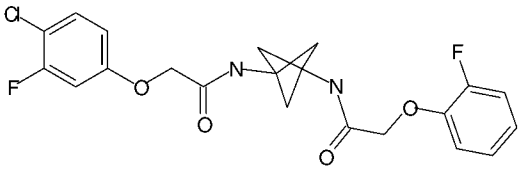
【0768】如在實例299中描述的反應和純化條件，用2-(2,4-二氟苯氧基)乙酸取代2-苯氧基乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 11.7, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.97 (dddd, J = 9.2, 8.2, 3.0, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 495 (M+NH4)$^+$。



1712751 Seungwon Chung

**實例311：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物410）**

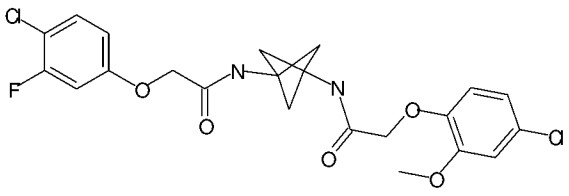
【0769】 如在實例299中描述的反應和純化條件，用2-(3-氟苯氧基)乙酸取代2-苯氧基乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 478 (M+CH3CN)$^+$。



1712752 Seungwon Chung

**實例312：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(2-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物411）**

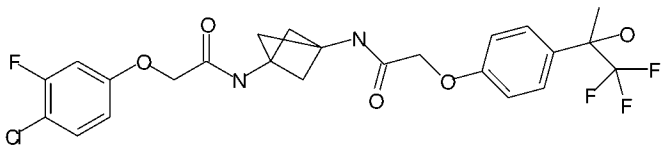
【0770】 如在實例299中描述的反應和純化條件，用2-(2-氟苯氧基)乙酸取代2-苯氧基乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 11.8, 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dddd, J = 8.2, 7.4, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.95 (dddd, J = 8.1, 7.4, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 478 (M+CH3CN)$^+$。



1713369 Seungwon Chung

**實例313：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物412）**

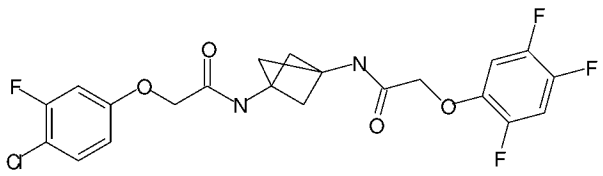
【0771】 如在實例299中描述的反應和純化條件，用2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙酸取代2-苯氧基乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ppm 8.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 484 (M+H)$^+$。



1713498 Seungwon Chung

**實例314：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[4-(1,1,1-三氟-2-羥基丙烷-2-基)苯氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物413）**

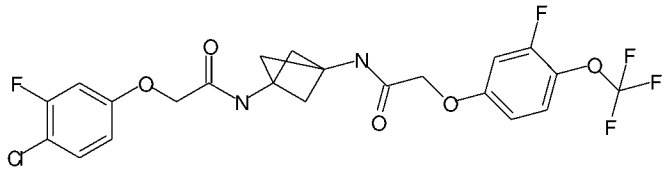
【0772】 如在實例270中描述的反應和純化條件，用4-(1,1,1-三氟-2-羥基丙烷-2-基)苯酚取代1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-醇給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.62 (s, 3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 530 (M+H)$^+$。



1713499 Seungwon Chung

**實例315：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物414）**

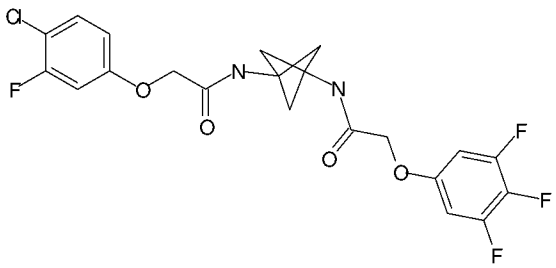
【0773】 如在實例270中描述的反應和純化條件，用2,4,5-三氟苯酚取代1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-醇給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.57 (td, J = 10.9, 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 12.2, 7.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 472 (M+H)$^+$。



1713500 Seungwon Chung

**實例316：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物415）**

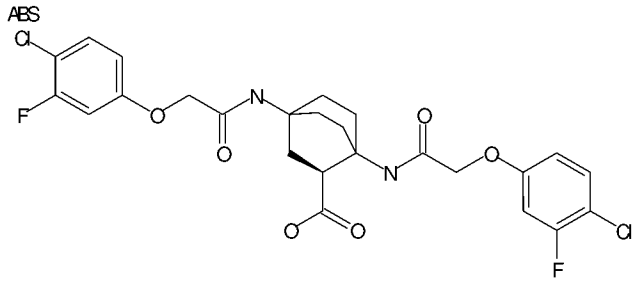
【0774】 如在實例270中描述的反應和純化條件，用3-氟-4-(三氟甲氧基)苯酚取代1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-醇給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 12.3, 2.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.2, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 520 (M+H)$^+$。



1713794 Seungwon Chung

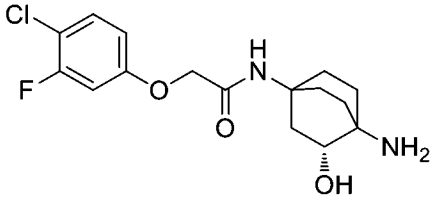
**實例317：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,4,5-三氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物416）**

【0775】 如在實例299中描述的反應和純化條件，用2-(3,4,5-三氟苯氧基)乙酸取代2-苯氧基乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ppm 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 472 $(M+H)^+$。



1714068 Xiangdong Xu

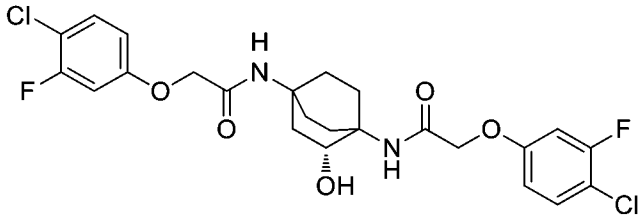
**實例318：(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-2-甲酸（化合物417）**



*實例318A：N-[(3R)-4-胺基-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺三氟乙酸鹽*

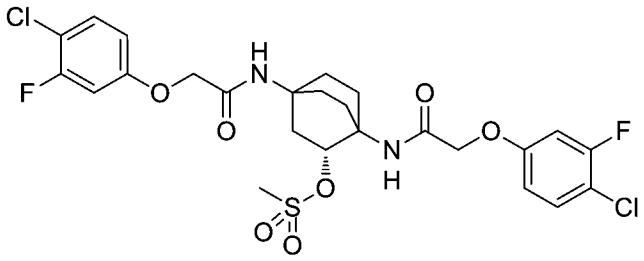
【0776】 使用描述在實例276中的方法學，將該標題化合物藉由實例198I的手性製備型SFC分離，將其作為從該柱上洗脫的第一個峰，隨後反相HPLC以給出呈三氟乙酸鹽的產物。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) $\delta$

ppm 7.36 (t, *J*=8.77 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J*=10.74, 2.85 Hz, 1H), 6.83 -6.74 (m, 1H),, 4.43 (s, 2H), 3.94 (br d, *J*=8.33 Hz, 1H), 2.55 (br t, *J*=12.50 Hz, 1H), 2.32 - 1.86 (m, 8H), 1.82 - 1.58 (m, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 343.0 $(M+H)^+$。



*實例318B：N,N'-[(2R)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]*

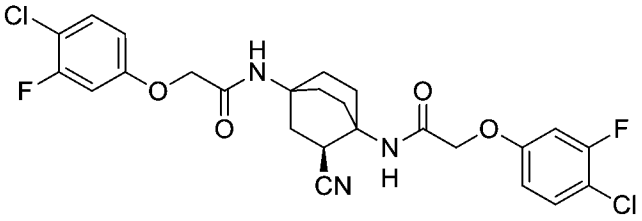
【0777】使用描述在實例198J中的方法學，用實例318A取代實例198H來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.57 - 7.36 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (td, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 2H), 6.82 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 2H), 5.07 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.2 Hz, 4H), 4.04 (dt, *J* = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 2.27 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.06 (dt, *J* = 11.3, 7.1 Hz, 1H), 1.93 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 529.1 $(M+H)^+$。



*實例318C：(2R)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-2-基甲烷磺酸鹽*

【0778】使用描述在實例245中的方法學，用實例318B取代實例198K來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.95

(s, 1H), 7.69 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 4.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.82 (ddt, *J* = 9.0, 2.9, 1.4 Hz, 2H), 5.37 (dd, *J* = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.19 (dt, *J* = 14.6, 2.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.69 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 343.0 (M+H)$^+$。

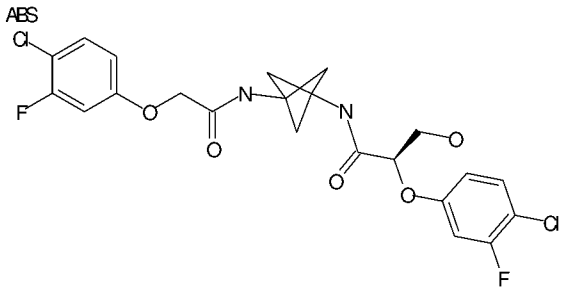


*實例318D：N,N'-[(2S)-2-氰基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]*

【0779】使用描述在實例288中的方法學，用實例318C取代實例245來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.60 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.11 - 6.97 (m, 2H), 6.83 (dddd, *J* = 9.0, 6.3, 2.9, 1.4 Hz, 2H), 4.56 - 4.42 (m, 4H), 2.26 - 1.81 (m, 5H), 1.84 - 1.61 (m, 5H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 554.9 (M+NH$_4$)$^+$。

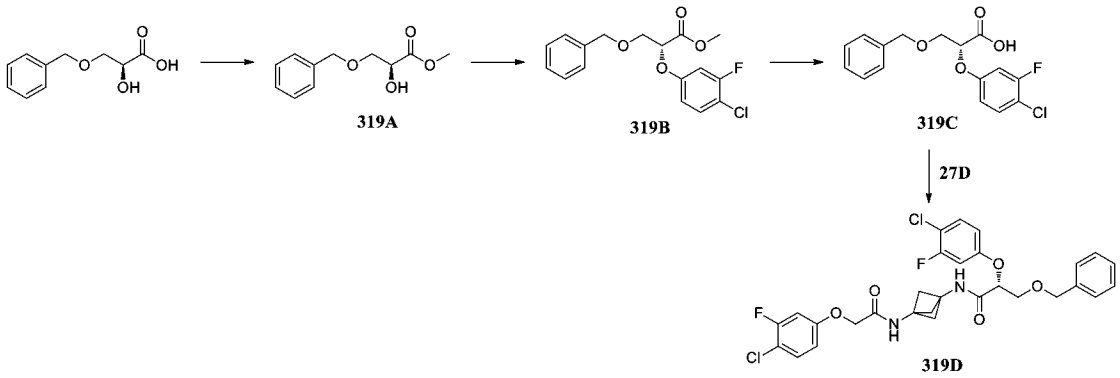
*實例318E：(S)-1,4-雙(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-2-甲酸*

【0780】使用描述在實例291中的方法學，用實例318D取代實例288來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 12.43 (s, 1H), 8.28 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.10 (ddd, J = 19.1, 11.2, 2.8 Hz, 2H), 6.90 (td, J = 10.8, 10.0, 2.7 Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.68 (dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.19 - 1.85 (m, 7H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 557.0 (M+H)$^+$。



1714260 Seungwon Chung

**實例319：(2*R*)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-羥基丙醯胺（化合物418）**



*實例319A：(S)-甲基 3-(苄氧基)-2-羥基丙酸酯*

【0781】向(*S*)-3-(苄氧基)-2-羥基丙酸（1.66 g，8.46 mmol）在甲醇（42.3 mL）的溶液中添加經濃縮的硫酸（2.5 mL，46.5 mmol）和三甲基原甲酸酯（4.2 mL，38.1 mmol）。將該反應混合物在回流下攪拌16小時，並且然後冷卻至環境溫度並且過濾。在減壓下濃縮濾液。將該殘餘物懸浮於少量體積的水中，並且用半飽和的碳酸氫鈉中和。將該產物萃取進乙酸乙酯（3 × 50 mL）中，並將該合併的有機萃取物經無水$MgSO_4$乾燥並且在減壓下濃縮。將該殘餘物經快速柱層析（$SiO_2$，在庚烷中0-30%然後30%-100%乙酸乙酯）進行純化，以給出該標題化合物（1.2 g，5.71 mmol，68%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.38 - 7.19 (m, 6H), 5.56 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.38 (m, 3H), 4.23 (dt, J = 6.3, 4.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.58 (d, J = 4.7 Hz, 3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 228

$(M+NH_4)^+$。

*實例319B：(R)-甲基 3-(苄氧基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)丙酸酯*

【0782】在0°C下，向三苯基膦（1.5 g，5.71 mmol）在四氫呋喃（7 mL）的溶液中添加(*E*)-二氮烯-1,2-二甲酸二*三級丁*酯（2.15 mL，10.3 mmol)。將該反應混合物攪拌5分鐘，並且然後添加4-氯-3-氟苯酚（0.84 g，5.71 mmol）、實例319A（1.2 g，5.71 mmol）和三乙胺（1.43 mL，10.3 mmol）在四氫呋喃（7 mL）中的溶液。允許該反應混合物加熱至環境溫度，並且攪拌48小時。將該反應混合物在減壓下濃縮，並且藉由快速層析法（$SiO_2$，在己烷中5%-100%乙酸乙酯）進行純化。將該材料未經區分而使用。

*實例319C：(R)-3-(苄氧基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)丙酸*

【0783】向實例319B（500 mg，1.48 mmol）在四氫呋喃（4 mL）的溶液中添加氫氧化鋰（141 mg，5.90 mmol）和水（1.0 mL）。將該混合物在環境溫度下攪拌3小時。3小時後，將該反應混合物用水（10 mL）和乙酸乙酯（10 mL）稀釋。將該水層用乙酸乙酯洗滌。然後將該水層用2 N HCl（水性）酸化至pH = 3，並且然後用$CH_2Cl_2$（3 × 20 mL）萃取。將該合併的有機級分經無水$MgSO_4$乾燥，並且在減壓下濃縮。將該殘餘物經由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（45 mg，0.139 mmol，9%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.43 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.19 (m, 5H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 5.2, 3.0 Hz, 1H), 4.61

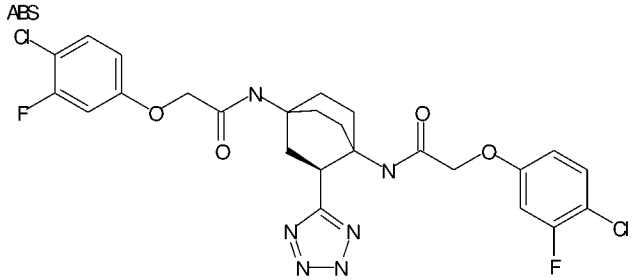
- 4.45 (m, 2H), 3.93 - 3.79 (m, 2H)。

*實例319D：(2R)-3-(苄氧基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}丙醯胺*

【0784】 如在實例299中描述的反應和純化條件，用實例319C取代2-苯氧基乙酸給出該標題化合物。MS (ESI$^+$) *m/z* 591 (M+H)$^+$。

*實例319E：(2R)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-羥基丙醯胺*

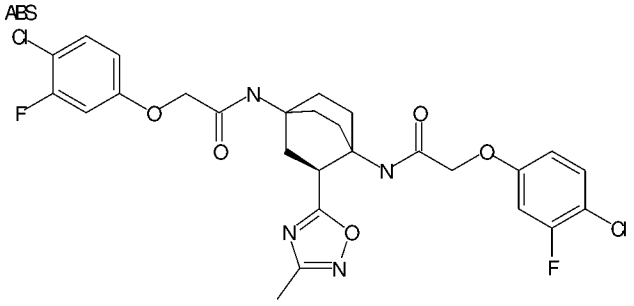
【0785】 向10 mL壓力管中添加在甲醇（1 mL）中的實例319D的產物（45 mg，0.076 mmol）、5% Pd/C（wet JM#9）（25 mg，0.104 mmol）和4 M HCl在二噁烷（0.038 mL，0.15 mmol）中的溶液。將該反應混合物在50 psi的氫下無需外部加熱攪拌4小時。將該反應混合物過濾，並且將該濾液在減壓下濃縮。將該殘餘物經由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（25 mg，0.050 mmol，66%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (ddd, J = 11.4, 10.5, 2.8 Hz, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 4.61 (dd, J = 5.6, 4.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 2.23 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 518 (M+NH4)$^+$。



1714575 Xiangdong Xu

**實例320：*N*,*N*'-[(2*S*)-2-(2*H*-四唑-5-基)二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物419）**

【0786】 在110°C下，將實例318（100 mg，0.186 mmol）、疊氮化鈉（121 mg，1.857 mmol）和氯化銨（99 mg，1.857 mmol）的混合物在微波小瓶中加熱16小時。將該反應混合物冷卻至環境溫度，並且在水和二氯甲烷之間分配。將該有機層乾燥並濃縮。將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中30%-100%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 μm柱（250 × 21.2 mm）上）進行純化，以給出45 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 16.10 (s, 1H), 8.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.00 (dddd, J = 22.3, 16.5, 11.3, 2.8 Hz, 2H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 4.58 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 2.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.11 - 1.68 (m, 7H), 1.42 - 1.23 (m, 1H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 581.1 $(M+H)^+$。

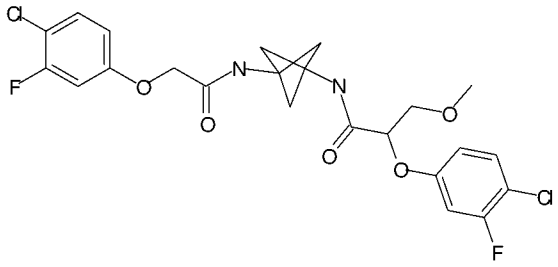



1714634 Xiangdong Xu

**實例321：*N*,*N*'-[(2*S*)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物420）**

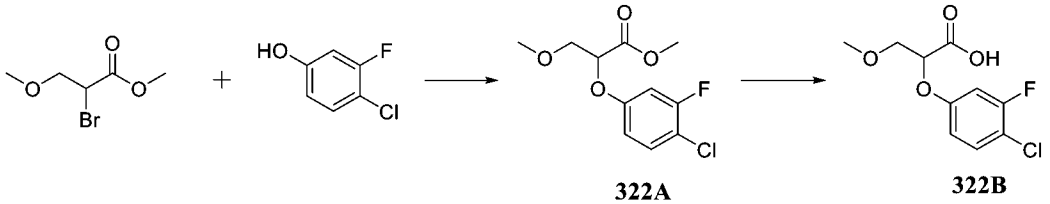
【0787】 將實例318（80 mg，0.144 mmol）、*N*-羥基乙脒（13.29

mg，0.179 mmol）和*N*-乙基-*N'*-(3-二甲基胺基丙基）碳二亞胺鹽酸鹽（41.3 mg，0.215 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中的混合物在環境溫度下攪拌過夜。將該混合物濃縮，並且將該殘餘物溶解在四氫呋喃（5 mL）中，將其用四丁基氟化銨（1.435 mL，1.435 mmol，1 M在四氫呋喃中）處理，並且在50°C下攪拌2小時。將該混合物在水和二氯甲烷之間分配。將該有機層乾燥，過濾，並且濃縮。將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中30%-100%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 μm柱（250 × 21.2 mm）上）進行純化，以給出45 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.72 (d, $J$ = 9.8 Hz, 1H), 8.05 (d, $J$ = 18.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.10 - 6.92 (m, 2H), 6.91 - 6.74 (m, 2H), 4.72 - 4.59 (m, 1H), 4.58 (d, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 4.49 (d, $J$ = 17.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 2.32 (d, $J$ = 9.7 Hz, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 7H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 595.0 $(M+H)^+$。



1715967 Seungwon Chung

**實例322：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲氧基丙醯胺（化合物421）**



322A 322B

*實例322A：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-3-甲氧基丙酸甲酯*

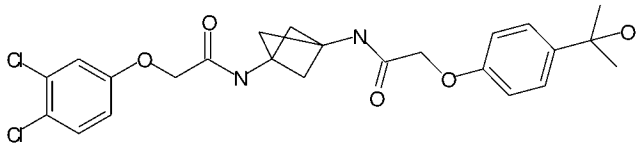
【0788】向甲基2-溴-3-甲氧基丙酸酯（0.33 mL，2.46 mmol）在乙腈（5 mL）的溶液中添加4-氯-3-氟苯酚（300 mg，2.047 mmol）和碳酸鉀（849 mg，6.14 mmol）。將該反應混合物在70°C下攪拌3小時。將該反應混合物過濾，並且將該濾液在減壓下濃縮。將該粗材料未經區分而使用。

*實例322B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-3-甲氧基丙酸*

【0789】向實例322A的產物（300 mg，1.14 mmol）在四氫呋喃（4 mL）的溶液中添加氫氧化鋰（109 mg，4.57 mmol）和水（1.0 mL）。將該混合物在環境溫度下攪拌18小時。將該反應混合物用水（10 mL）和乙酸乙酯（20 mL）稀釋。將該水層用乙酸乙酯洗滌，並且然後用2 N HCl（水性）酸化至pH = 3。將該溶液用$CH_2Cl_2$（3 × 20mL）萃取。將該合併的有機級分過濾，經無水$MgSO_4$乾燥，並且在減壓下濃縮。MS (ESI$^+$) *m/z* 266 $(M+NH4)^+$。

*實例322C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-甲氧基丙醯胺*

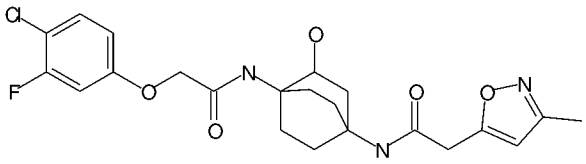
【0790】如在實例299中描述的反應和純化條件，用實例322B取代2-苯氧基乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.49 (td, J = 8.9, 1.6 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 2.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 2.9, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.69 (qd, J = 11.0, 4.6 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 551 $(M+H)^+$。



1716245 Seungwon Chung

**實例323：2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-(3-{2-[4-(2-羥基丙烷-2-基)苯氧基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物422）**

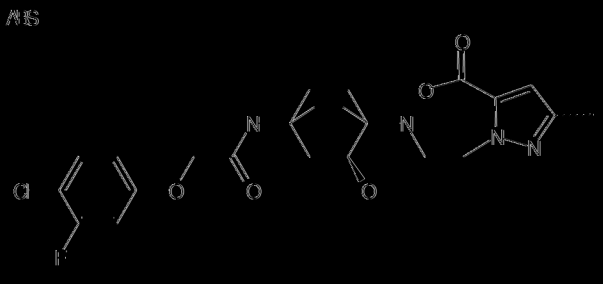
【0791】將實例50A的產物（40.0 mg，0.106 mmol）、4-(2-羥基丙烷-2-基）苯酚（32.2 mg，0.212 mmol）、碳酸鉀（43.9 mg，0.318 mmol）和碘化鉀（1.231 mg，7.41 μmol）在乙腈（0.5mL）中的混合物在70°C下加熱3小時。將該反應混合物過濾，並且將該收集的固體用乙腈（2 mL）洗滌若干次。將該合併的濾液和洗液濃縮，並且將該殘餘物經由製備型HPLC [沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%水性三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（9 mg，0.018 mmol，17.2%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.36 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 494 (M+H)$^+$。



1717168 Xiangdong Xu

**實例324：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{2-羥基-4-[2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物423）**

[0792] 使用描述在實例214中的方法學，用2-(3-甲基異噁唑-5-基)乙酸取代2-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.71 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.99 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.21 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (ddd, J = 12.5, 10.6, 5.0 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 5H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 466.1 $(M+H)^+$。



1718528 Qingwei Zhang

實例325：1-[2-({(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基-3-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]丁基}胺基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸（化合物424）



*實例325A：1-(2-溴乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯*

[0793] 將5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯（140 mg，1 mmol）、1,2-二溴乙烷（939 mg，5.00 mmol）和碳酸鉀（276 mg，2.00 mmol）在乙腈（10 mL）中的混合物在回流下攪拌3小時。將該反應混合物過

濾，並且將該濾液在真空中濃縮。將該殘餘物用乙酸乙酯（50 mL）稀釋並且用水洗滌（2 × 20 mL）。將該有機相經無水$Na_2SO_4$乾燥並且在真空中濃縮。將該粗產物藉由快速柱層析，在矽膠（40 g）上，用在庚烷中20%至60%的乙酸乙酯洗脫來進行純化，以給出該標題化合物（0.080 g，0.32 mmol，32%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ ppm 6.64 (s, 1H), 4.87 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 248 $(M+H)^+$。

*實例325B：1-[2-({(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}胺基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯*

【0794】將實例276A的產物（120 mg，0.26 mmol）、實例325A的產物（40 mg，0.16 mmol）、碘化鉀（26.9 mg，0.16 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（73.2 mg，0.57 mmol）在二甲基亞碸（0.1 mL）中的混合物在120°C下攪拌8小時。將該反應混合物冷卻至環境溫度，並且在減壓下濃縮，以給出該標題化合物（0.082 g，0.16 mmol，100%產率）。MS (ESI$^+$) *m/z* 509 $(M+H)^+$。

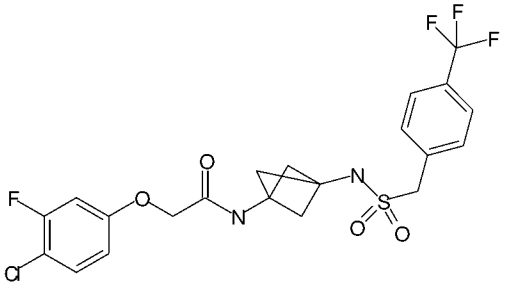
*實例325C：1-[2-({(2S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}胺基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸*

【0795】向在甲醇（1 mL）中的實例325B的產物中添加3 N NaOH溶液（0.27 mL）。將該混合物在環境溫度下攪拌18小時。將所得溶液經由玻璃超細纖維玻璃料過濾並經由製備型HPLC[沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（0.035 g，0.057 mmol，36%產率）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-

$d_6$) $\delta$ ppm 8.60 (br s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.81 (br d, J = 8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 4.69 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.50 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.65 - 1.90 (m, 7H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 495 $(M+H)^+$。

**實例326：(2*E*)-*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}-3-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]丙-2-烯醯胺（化合物425）**

【0796】 如在實例81中描述的反應和純化條件，用實例277B的產物取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，並且用實例88C的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.73 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (ddd, J = 8.6, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 514 $(M+NH)^+$。

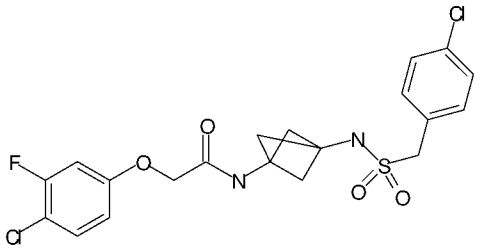


1707272 Yunsong Tong

**實例327：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-({[4-(三氟甲基)苯基]甲烷磺醯基}胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物426）**

【0797】 向實例27D（50.0 mg，0.176 mmol）和(4-(三氟甲基)苯

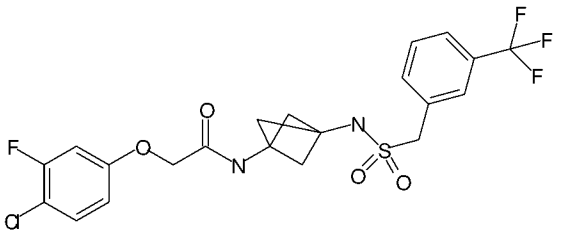
基)甲磺醯氯（45.4 mg，0.176 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）的溶液中添加三乙胺（0.061 mL，0.439 mmol）。將該混合物攪拌3小時，並且然後用水處理。藉由過濾將該沈澱物收集，並且將該沈澱物隨後藉由反相HPLC（參見在實例112D中的方案）純化以提供該標題化合物（24.5 mg，88%）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.19 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 507.0 $(M+H)^+$。




1707273 Yunsong Tong

**實例328：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(4-氯苯基)甲烷磺醯基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物427）**

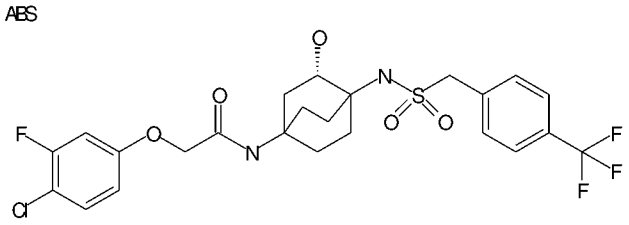
【0798】 如在實例327中描述的該反應，用(5-氯吡啶-2-基)甲烷磺醯氯取代(4-(三氟甲基)苯基)甲烷磺醯氯給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.73 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.16 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 473.0 $(M+H)^+$。



1707274 Yunsong Tong

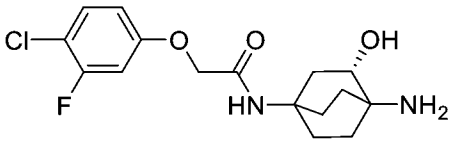
**實例329：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]甲烷磺醯基}胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物428）**

【0799】 如在實例327中描述的該反應，用(3-(三氟甲基)苯基)甲烷磺醯氯取代(4-(三氟甲基)苯基)甲烷磺醯氯給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.72 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 - 7.60 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.15 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 507.1 (M+H)$^+$。




1709784 Yunsong Tong

**實例330：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-({[4-(三氟甲基)苯基]甲烷磺醯基}胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物429）**



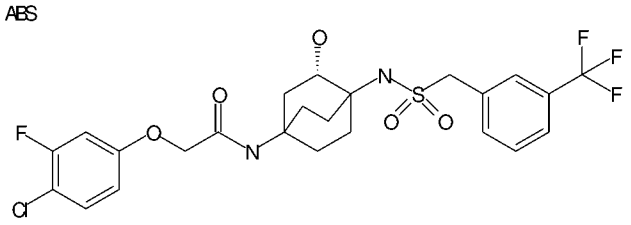
*實例330A：N-[(3S)-4-胺基-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽*

【0800】 將在乙醚（100 mL）中的實例276A（4.5 g，9.85

mmol）和氯化氫（4 N在1,4-二噁𠮿中，10.0 mL，40.0 mmol）的混合物在室溫下攪拌16小時。將揮發物去除，並且將該殘餘物用$CH_2Cl_2/CH_3OH$/己烷研磨，以給出該標題化合物（3.2 g，86%）。MS (ESI$^+$) *m/z* 343.2 $(M+H)^+$。

*實例330B：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(3S)-3-羥基-4-({[4-(三氟甲基)苯基]甲烷磺醯基}胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺*

【0801】向實例330A（60.0 mg，0.158 mmol）和(4-(三氟甲基)苯基)甲磺醯氯（40.9 mg，0.158 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2 mL）的溶液中添加三乙胺（0.055 mL，0.396 mmol）。將該混合物在室溫下攪拌3小時，並且在45°C下攪拌3小時。添加更多的磺醯氯（40.9 mg）。將該反應混合物攪拌3小時，用鹽水處理，並且用乙酸乙酯萃取（2×）。將該合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，並且濃縮。將該殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化以提供該標題化合物（20.0 mg，22%）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 18.1, 9.2 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 4H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.11 - 1.66 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 581.9 $(M+NH_4)^+$。

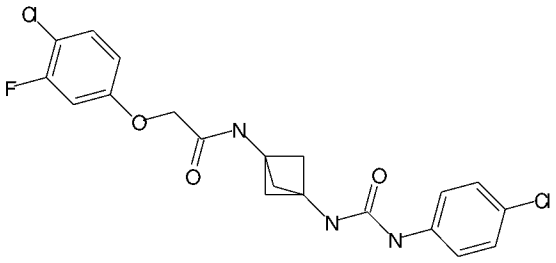



1709786 Yunsong Tong

**實例331：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-({[3-(三氟甲基)苯**

**基]甲烷磺醯基}胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物430）**

【0802】 如在實例330B中描述的該反應，用(3-(三氟甲基)苯基)甲烷磺醯氯取代(4-(三氟甲基)苯基)甲烷磺醯氯給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.79 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 17.7, 8.8 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 4H), 4.00 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.11 - 1.63 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 581.9 $(M+NH_4)^+$。

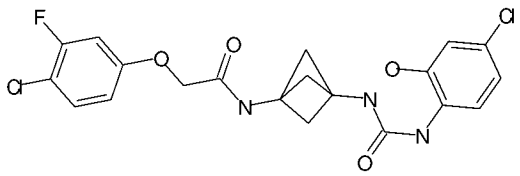



1704010 Lei Shi

**實例332：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(4-氯苯基)氨甲醯基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物431）**

【0803】 向實例27D的產物（65 mg，0.23 mmol）的吡啶（5.0 mL）溶液中添加4-氯苯基異氰酸酯（35 mg，0.23 mmol）。在環境溫度下攪拌30分鐘後，將該反應混合物在真空中濃縮，吸收在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（3 mL）中，經由玻璃超細纖維玻璃料過濾，並且經由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18雜交20 μm柱，25 × 150 mm，流速80 mL/分鐘，在緩衝液（0.025 M水性碳酸氫銨，用氫氧化銨調節至pH 10）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化，以給出該標題化合物（76 mg，0.17 mmol，76%產率）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H),

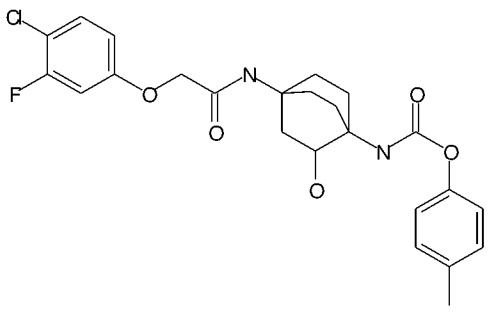
7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 438 (M+H)$^+$。



1705191 Qingwei Zhang

**實例333：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(4-氯-2-羥基苯基)氨甲醯基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物432）**

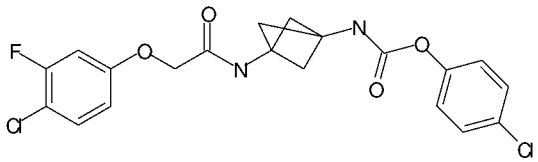
【0804】將實例9B的產物（35 mg，0.088 mmol）、2,6-二氯苯并[*d*]噁唑（17.33 mg，0.092 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（56.7 mg，0.439 mmol）在二甲基亞碸（0.2 mL）中的混合物在100°C下攪拌1.5小時。將所得溶液經由玻璃超細纖維玻璃料過濾，並經由製備型HPLC[沃特斯（Waters）XBridge™ C18 5 μm OBD™柱，30 × 100 mm，流速40 mL/分鐘，在緩衝液（0.1%三氟乙酸）中5%-100%梯度的乙腈]進行純化以給出該標題化合物（11 mg，0.024 mmol，28%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 10.36 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 6.86 (br d, J = 8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8, 3Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 454 (M+H)$^+$。



1703089 Xiangdong Xu

**實例334：4-甲基苯基{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}胺基甲酸酯（化合物433）**

【0805】向實例198H的產物（30 mg，0.088 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.038 mL，0.220 mmol）在四氫呋喃（1.0 mL）中的混合物中添加*對甲苯基*氯甲酸酯（0.019 mL，0.13 mmol），並且將該澄清溶液在環境溫度下攪拌16小時。將溶劑在真空下去除，並且將該殘餘物溶解於二氯甲烷/甲醇（1：1，2 mL）的混合物中，並且用硼氫化鈉（16.7 mg，0.44 mmol）在環境溫度下處理1小時。將該混合物在減壓下濃縮，並且經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中20%-100%乙腈，在Phenomenex® C18 5 μm（250 mm × 21.2 mm）柱上，以流速25 mL/分鐘）進行純化，以給出該標題化合物（28 mg，67%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.99 - 1.68 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 477.2 $(M+H)^+$。

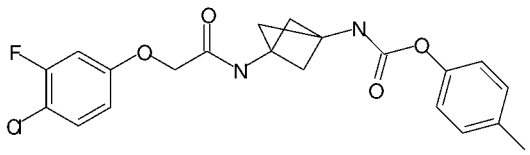



1703097 Yunsong Tong

**實例335：4-氯苯基{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸酯（化合物434）**

【0806】向實例112A（65.0 mg，0.202 mmol）和三乙胺（0.071

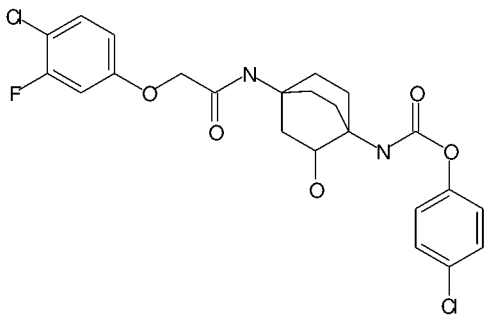
mL，0.506 mmol）在四氫呋喃（2 mL）的懸浮液中添加4-氯苯基氯甲酸酯（0.031 mL，0.223 mmol）。將該混合物攪拌2小時，用飽和的$NaHCO_3$和鹽水淬滅，並且用乙酸乙酯（2×）萃取。將該合併的有機層濃縮，並且將該殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化，以提供該標題化合物（19.1 mg，21%）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 439.1 $(M+H)^+$。



1703098 Yunsong Tong

**實例336：4-甲基苯基 {3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基甲酸酯（化合物435）**

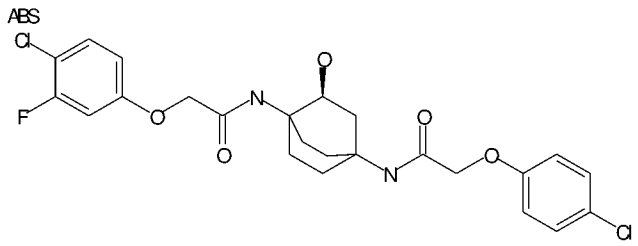
【0807】 如在實例335中描述的該反應，用對甲苯基氯甲酸酯取代取代4-氯苯基氯甲酸酯給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 419.1 $(M+H)^+$。



1703327 Xiangdong Xu

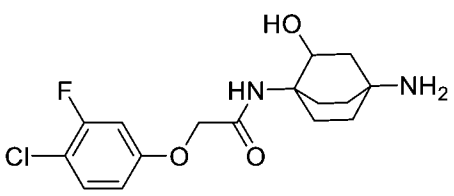
**實例337：4-氯苯基 {4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}胺基甲酸酯（化合物436）**

【0808】 使用描述在實例334中的方法學，用4-氯苯基氯甲酸酯取代對甲苯基氯甲酸酯來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (dd, $J$ = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dt, $J$ = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.11 (dt, $J$ = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 2.28 (ddd, $J$ = 12.7, 9.5, 2.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.66 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 497.0 $(M+H)^+$。



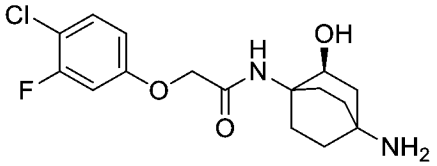
1722926 Xiangdong Xu

**實例338：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物437）**



*實例338A：N-(4-胺基-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺，鹽酸*

【0809】將在甲醇（200 mL）和亞甲基氯（200 mL）的混合物中的實例214E（7 g，15.39 mmol）和$NaBH_4$（0.582 g，15.39 mmol）的混合物在20°C下攪拌12小時。將該溶液濃縮，並將殘餘物經由製備型HPLC（在具有0.05% HCl的水中的5%-100%乙腈，在SNAP C18（20 μm-35 μm，800 g）柱上，在200 mL/分鐘的流速）進行純化以提供該標題化合物（5.0 g，83%）。MS ($ESI^+$) *m/z* 343.1 $(M+H)^+$。



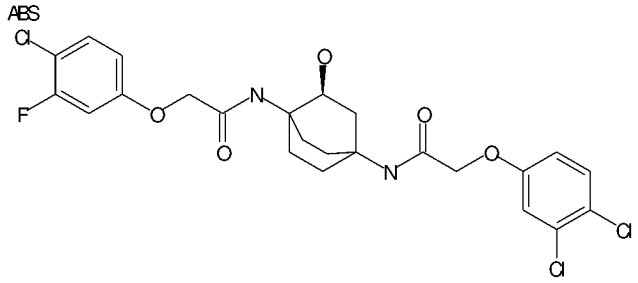

*實例338B：*2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺

【0810】藉由手性製備型SFC（參見在實例276A中的方案）分離該標題化合物，作為從該柱上洗脫的第一個峰。$^1H$ NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) $\delta$ ppm 7.36 (t, *J*=8.71 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=10.91, 2.76 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J*=8.82, 1.32 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.28 (br d, J = 8.60 Hz, 1H), 2.22 - 1.98 (m, 4H), 1.90 (td, J = 11.74, 4.30 Hz, 1H), 1.82 - 1.49 (m, 8H)；MS ($ESI^+$) *m/z* 343.1 $(M+H)^+$。

*實例338C：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(2S)-4-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺*

【0811】將實例338B（40 mg，0.117 mmol）、2-(4-氯苯氧基)乙酸（25.04 mg，0.134 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.071 mL，0.408 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的混合物用2-(3*H*-

[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（66.6 mg，0.175 mmol）處理，並且將該反應在環境溫度下攪拌30分鐘。將溶劑在高真空下去除，並且將該殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中20%-100%乙腈，在Phenomenex® C18 10 μm（250 mm × 50 mm）柱上以流速50 mL/分鐘）進行純化，以給出63 mg的呈白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.43 (d, J = 31.5 Hz, 4H), 4.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.2, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.3, 10.5, 4.8 Hz, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 3H), 1.78 (ddd, J = 13.3, 6.8, 2.5 Hz, 4H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 511.1 (M+H)$^+$。

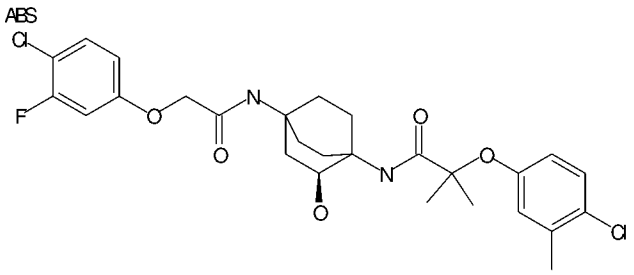



1722927 Xiangdong Xu

**實例339：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物438）**

【0812】使用描述在實例338C中的方法學，用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9,

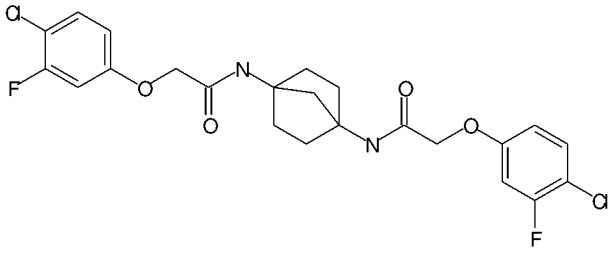
1.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 4.04 (dt, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.3, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.4, 10.6, 4.7 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 542.9 $(M-H)^-$。



1723850 Xiangdong Xu

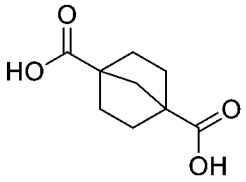
**實例340：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-(4-氯-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙醯胺（化合物439）**

【0813】使用描述在實例338C中的方法學，用實例276A取代實例338B，並且用2-(4-氯-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm7.53 7.43 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.87 6.70 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.88 3.79 (m, 1H), 2.50 2.37 (m, 1H), 2.34 2.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.08 1.93 (m, 1H), 1.97 1.86 (m, 1H), 1.89 1.72 (m, 6H), 1.37 (d, J = 5.3 Hz, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 553.3 $(M+H)^+$。



1724403 Xiangdong Xu

**實例341：*N*,*N*'-(二環[2.2.1]庚烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物440）**



*實例341A：二環[2.2.1]庚烷-1,4-二羧酸*

【0814】將二甲基二環[2.2.1]庚烷-1,4-二甲酸酯（1.0 g，4.71 mmol）和氫氧化鋰一水合物（0.593 g，14.13 mmol）在甲醇（20 mL）和水（40 mL）中的混合物在環境溫度下攪拌3天。將揮發物在真空下去除，並且將該殘餘物用1 N HCl溶液酸化。然後將該白色懸浮液用乙酸乙酯（100 mL）萃取。將該有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，並且濃縮，以給出0.85 g的呈白色固體的該標題化合物，將其未經進一步純化而使用。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 12.16 (s, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 4H), 1.73 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 4H)。



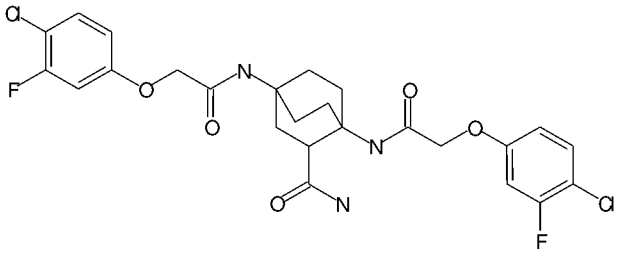
*實例341B：二環[2.2.1]庚烷-1,4-二胺二鹽酸鹽*

【0815】將實例341A（0.87 g，4.72 mmol）、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷化雜環己烷2,4,6-三氧化物（在乙酸乙酯中7.03 mL的50%溶液，11.81 mmol）和三乙胺（2.96 mL，21.26 mmol）在甲苯（10.0 mL）中的混合物用疊氮基三甲基矽烷（1.553 mL，11.81 mmol）處理，並且將該反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。將揮發物去除，並且將該殘餘物在90°C下加熱2小時。將該反應容器冷卻至環境溫度，並且向其中小心添加3 N HCl（23.62 mL，70.9 mmol），隨後在50°C下攪拌過夜。將該溶液濃縮，並且將該殘餘物用乙腈研磨。藉由過

濾將該沈澱物收集，並且風乾以給出0.38 g的呈灰白色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.82 (s, 6H), 1.99 1.70 (m, 10H)。

*實例341C：N,N'-(二環[2.2.1]庚烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]*

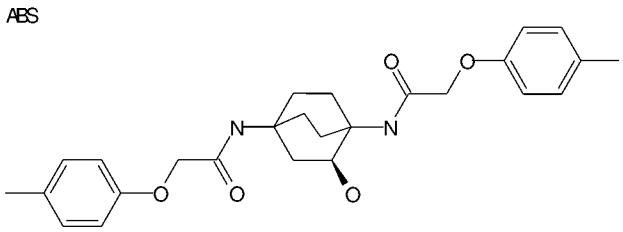
【0816】將二環[2.2.1]庚烷-1,4-二胺二鹽酸鹽（0.05 g，0.251 mmol）、2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙酸（0.094 g，0.459 mmol）和*N*-乙基-*N*-異丙基丙烷-2-胺（0.321 mL，1.838 mmol）在*N,N*-二甲基甲醯胺（1.5 mL）中的混合物用2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲六氟磷酸酯(V)（0.210 g，0.551 mmol）處理，並且將該反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。將揮發物去除，並將殘餘物經由HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中20%-100%乙腈，在Phenomenex C18 10 μm（250 mm × 50 mm）柱上，在50 mL/分鐘的流速）進行純化以給出80 mg的呈白色固體的標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm8.10 (s, 2H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.80 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 2.00 (s, 2H), 1.85 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.85 1.68 (m, 4H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 515.9 $(M+NH_4)^+$。




1725804 Marina Pliushchev

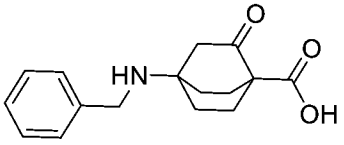
**實例342：1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-2-甲醯胺（化合物441）**

【0817】用氯化氫（12 N，4 mL，132 mmol）、乙酸（4 mL，69.9 mmol）和實例288的產物（0.5 g，0.929 mmol）填充配備有磁力攪拌棒的20 mL小瓶。將該反應物在50°C下加熱6小時，並且然後傾倒進水中。藉由過濾將該沈澱物收集。將該沈澱物經由製備型HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中10%-95%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 μm柱（250 mm × 21.2 mm）上）進行純化，以給出呈白色固體的該標題化合物（41.5 mg，8%產率）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-*d6*) $\delta$ ppm 7.91 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (ddd, J = 11.4, 5.4, 2.8 Hz, 2H), 6.83 (dddd, J = 9.0, 8.0, 2.9, 1.2 Hz, 3H), 4.61 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 1.99 (dd, J = 14.2, 8.7 Hz, 3H), 1.86 (q, J = 9.1, 8.5 Hz, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.71 (s, 4H), 1.66 - 1.54 (m, 1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 557.2 $(M+H)^+$。




1728317 Yunsong Tong

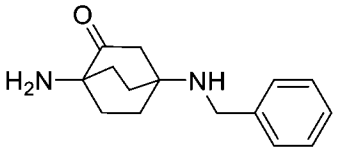
**實例343：*N*,*N*'-[(2*S*)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-甲基苯氧基)乙醯胺]（化合物442）**




*實例343A：4-(苄基胺基)-2-側氧基二環[2.2.2]辛烷-1-甲酸，鹽酸*

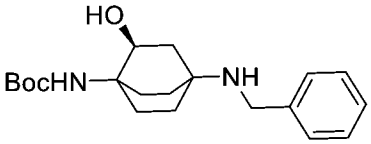
【0818】將198D（HCl鹽，20.7 g，61.3 mmol）和25%水性氫氧化鈉（49.0 mL，306 mmol）在甲醇（200 mL）和水（200 mL）中的混合

物在環境溫度下攪拌24小時。將揮發物去除，並將殘餘物用1 N HCl酸化。藉由過濾將該沈澱物收集，用水洗滌，並且風乾以給出16.4 g（86%）的呈黃色固體的該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 12.70 (s, 1H), 9.67 (s, 2H), 7.62 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.13 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.08 (tdq, J = 14.4, 10.8, 5.8, 5.0 Hz, 8H)。



*實例343B：1-胺基-4-(苄基胺基)二環[2.2.2]辛烷-2-酮，鹽酸*

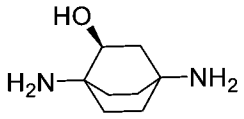
【0819】向實例343A（10.01 g，32.3 mmol）在甲苯（100 mL）的懸浮液中添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷化雜環己烷2,4,6-三氧化物（22 mL，37.0 mmol）、三甲基矽基疊氮（TMS-$N_3$）（5.0 mL，37.7 mmol）和三乙胺（11.5 mL，83 mmol）的50%乙酸乙酯溶液。將該混合物在室溫下攪拌30分鐘，在85°C下加熱2小時，並且然後添加3 N水性鹽酸（86 mL，258 mmol）。將該混合物在85°C下攪拌90分鐘，並且然後濃縮。將該濃縮物用乙腈（150 mL）攪拌以沈澱白色固體，將其藉由過濾收集，用乙腈（30 mL）和$CH_2Cl_2$（25 mL）洗滌，並且真空乾燥以提供呈HCl鹽的該標題化合物（6.244 g，60.9%產率）。MS (APCI$^+$) *m/z* 245.0 $(M+H)^+$。



*實例343C：(S)-(4-(苄基胺基)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯*

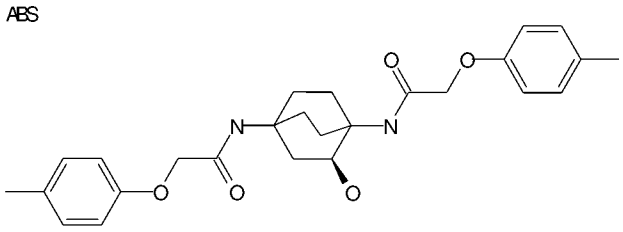
【0820】將實例343B（2.50 g）、$MgSO_4$（1M，200 μL）和煙醯

胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH，50 mg）混合在50 mL的磷酸鉀緩衝液（120 mM，pH = 7.0）和25 mL的異丙醇中。向此溶液中添加溶解在25 mL的相同的磷酸鉀緩衝液中的Codexis KRED P02C2酶（200 mg）。將該反應攪拌過夜。將該渾濁的、水性溶液用50%重量/重量水性氫氧化鈉調節至pH > 11。向其中添加在100 mL的乙酸乙酯中的2.58 g（11.58 mmol，1.5當量）的二碳酸二三級丁酯。將該雙相性溶液攪拌兩小時，並隨著反應過程檢測。將水性層常規檢查以維持pH > 10。在2小時，添加另外的0.42 mg（0.25當量）二碳酸二三級丁酯，並且將該反應進行另外的1小時。將兩層分離。將該水層用乙酸乙酯（50 mL × 2）萃取。將該有機層合併，用鹽水（30 mL）洗滌，並且在真空中濃縮。將殘餘物沈澱在乙酸乙酯/己烷中以提供該標題化合物（1.30 g，48%）。MS (APCI$^+$) *m/z* 347.4 $(M+H)^+$。




*實例343D：(S)-1,4-二胺基二環[2.2.2]辛烷-2-醇二鹽酸鹽*

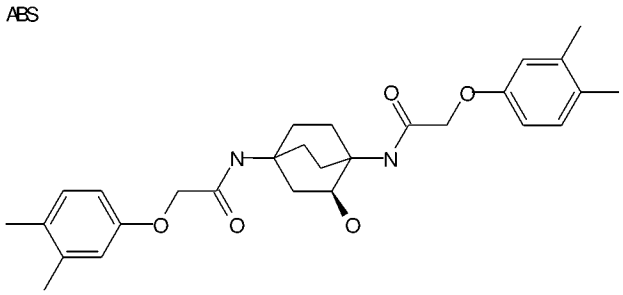
【0821】將在二噁烷（2.3 mL，9.20 mmol）中的甲醇（13.17 mL）和4 M HCl添加至在50 mL壓力瓶中的實例343C（1.10 g，3.17 mmol）和20% $Pd(OH)_2$/碳（0.441 g，0.321 mmol，51%在水中）。將該混合物在60 psi的氫下在40°C搖動16小時。將該反應器冷卻，並且保持搖動持續總的19.3小時。將該反應器排空。將該反應混合物過濾並且濃縮。將該濃縮物用乙醇研磨。將該固體藉由過濾收集，並且真空烘箱乾燥以提供該標題化合物（0.628 g，86%）。將該材料未經進一步的純化用於下一步驟。MS (DCI$^+$) *m/z* 157.0 $(M+H)^+$。




1728317 Yunsong Tong p3190

*實例343E：N,N'-[(2S)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-甲基苯氧基)乙醯胺]（化合物442）*

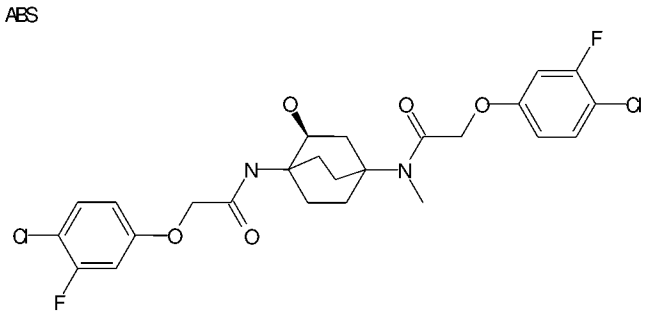
【0822】將實例343D（40.0 mg，0.175 mmol）、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（HATU，173 mg，0.454 mmol）、2-(*對甲苯氧基*)乙酸（75 mg，0.454 mmol）和三乙胺（0.122 mL，0.873 mmol）在四氫呋喃（3 mL）中的混合物攪拌3小時。將該反應物用鹽水淬滅，並且用乙酸乙酯（2×）萃取。將該合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，並且濃縮。將該濃縮物溶解在四氫呋喃（1 mL）和甲醇（0.6 mL）中，並且用1 N NaOH（0.4 mL）處理。將該混合物攪拌1小時，濃縮，用水和鹽水稀釋，並且用乙酸乙酯萃取（2×）。將該合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，並且濃縮。將該殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化以提供該標題化合物（37.2 mg，47%）。$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.35 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 4H), 6.85 - 6.72 (m, 4H), 5.15 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 2.33 - 2.09 (m, 8H), 1.96 - 1.73 (m, 8H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 453.2 $(M+H)^+$。




1728319 Yunsong Tong

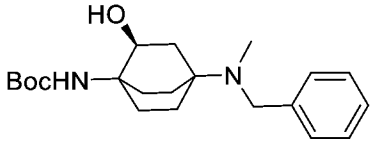
**實例344：*N*,*N*'-[(2*S*)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙醯胺]（化合物443）**

【0823】如在實例343E中描述的該反應，用2-(3,4-二甲基苯氧基)乙酸取代2-(對甲苯氧基)乙酸給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.32 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 2H), 6.63 (ddd, J = 10.7, 8.3, 2.8 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.97 (dt, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 2.34 - 2.12 (m, 14H), 2.00 - 1.67 (m, 8H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 481.3 $(M+H)^+$。



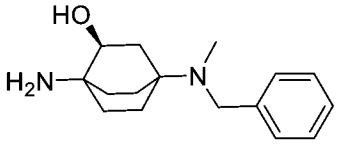

1728318 Yunsong Tong

**實例345：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-*N*-甲基乙醯胺（化合物444）**



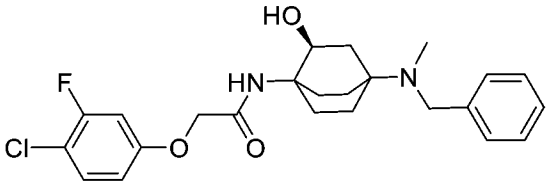
*實例345A：(S)-三級丁基 (4-(苄基(甲基)胺基)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基)胺基甲酸酯*

【0824】向實例343C的產物（1.00 g，2.89 mmol）在$CH_2Cl_2$（25 mL）的混合物中添加乙酸（0.496 mL，8.66 mmol）、甲醛（37%在水中，0.901 mL，11.55 mmol）和大孔氫氰酸硼酸鹽樹脂（2.32 g，5.77 mmol，來自Biotage®的固體支持物上的試劑，2.49 mmol/g）。將該反應混合物攪拌3小時，過濾，並且濃縮。將該殘餘物吸收在乙酸乙酯中，並且用飽和的$NaHCO_3$和鹽水洗滌。將該有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，並且濃縮。將該殘餘物在40 g矽膠柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用$CH_2Cl_2/CH_3OH$（95：5）洗脫來進行純化，以提供該標題化合物（0.599 g，58%）。MS (ESI$^+$) *m/z* 361.3 $(M+H)^+$。



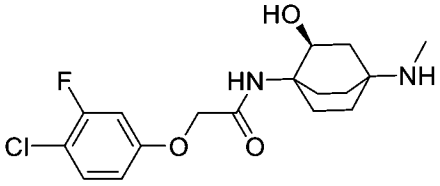

*實例345B：(S)-1-胺基-4-(苄基(甲基)胺基)二環[2.2.2]辛烷-2-醇，2鹽酸*

【0825】將實例345A（0.520 g，1.442 mmol）和三氟乙酸（1.11 mL，14.42 mmol）在$CH_2Cl_2$（8 mL）中的混合物攪拌6小時。將該反應混合物濃縮，並且將該殘餘物溶解於$CH_3OH$（5 mL）中。向所得溶液中添加在乙醚（4 mL）中的2 N HCl，並將混合物攪拌15分鐘，並然後濃縮。將該濃縮物懸浮在乙醚中，並將混合物攪拌15分鐘。將該固體藉由過濾收集，用乙醚洗滌，並真空烘箱乾燥以提供標題化合物（0.415 g，86%）。MS (ESI$^+$) *m/z* 261.3 $(M+H)^+$。



*實例345C：N-{(2S)-4-[苄基(甲基)胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺*

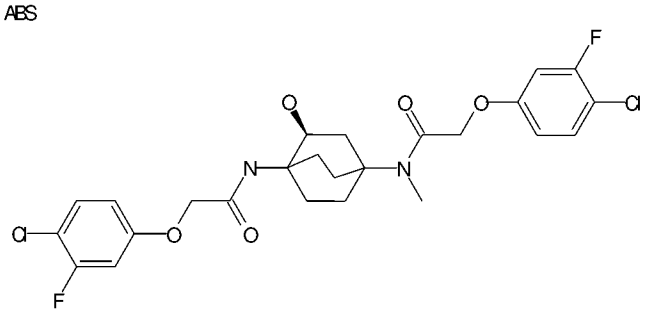
【0826】將實例345B（0.409 g，1.227 mmol）、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸酯（0.980 g，2.58 mmol，HATU）、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸（0.527 g，2.58 mmol）和三乙胺（0.684 mL，4.91 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（6 mL）中的混合物攪拌4小時。將該反應混合物用鹽水淬滅，並且用乙酸乙酯（2×）萃取。將該合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，並且濃縮。將該濃縮物溶解於$CH_3OH$（2 mL）和四氫呋喃（2 mL）中，並且用2.5 M氫氧化鈉（1.96 mL，4.91 mmol）處理。將混合物攪拌2小時，用鹽水淬滅，並用乙酸乙酯萃取（2×）。將合併的有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮。將該殘餘物在12 g矽膠柱上使用Biotage® Isolera™ One快速系統，用庚烷/乙酸乙酯（1：9）洗脫來進行純化，以提供該標題化合物（0.205 g，37%）。MS (ESI$^+$) *m/z* 447.2 $(M+H)^+$。



*實例345D：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-[(2S)-2-羥基-4-(甲基胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺，鹽酸*

【0827】在20 mL Barnstead Hastelloy C反應器中，向在甲醇（3 mL）中的實例345C的產物（150 mg，0.336 mmol）和在二噁烷（0.252 mL，1.007 mmol）中的4 M HCl中添加20% $Pd(OH)_2$/碳（65 mg，0.047

mmol，51%在水中）。將該反應器用氬氣吹掃。在1600 RPM在50 psi的氫氣下在25°C下，將混合物攪拌。在1.6小時之後，將該反應器排空。將反應混合物過濾，並將濾液濃縮以提供該標題化合物（0.125 g，95%），將其用於下個步驟中而未經進一步純化。MS (ESI$^+$) *m/z* 357.2 $(M+H)^+$。

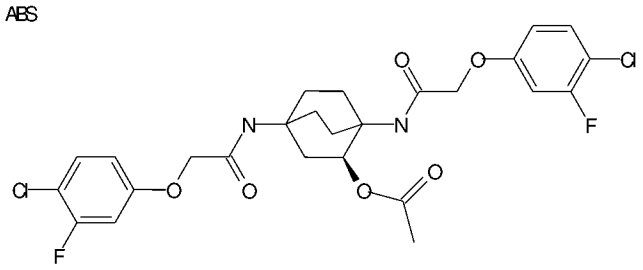



1728318 Yunsong Tong

*實例345E：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-N-{(3S)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-N-甲基乙醯胺（化合物444）*

【0828】將實例345D的產物（30.0 mg，0.076 mmol）、2-(4-氯-3-氟苯氧基）乙酸（18.73 mg，0.092 mmol）、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯（HATU，34.8 mg，0.092 mmol）和三乙胺（0.032 mL，0.229 mmol）在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（2.5 mL）中的混合物攪拌1.5小時。將該反應用鹽水淬滅，並且將該混合物用乙酸乙酯萃取（2×）。將該合併的有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，並且濃縮。將該殘餘物藉由反相HPLC（參見在實例112D中的方案）進行純化以提供該標題化合物（18.7 mg，45%）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.46 (dt, J = 16.0, 8.9 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.3

Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.02 (dt, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.41 (ddd, J = 12.4, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 2.13 - 1.72 (m, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 543.0 $(M+H)^+$。

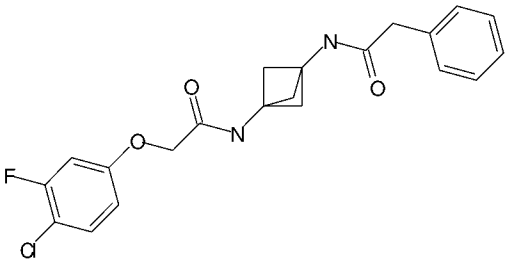



1726157 Brian Brown

**實例346：(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-2-基乙酸酯（化合物445）**

【0829】 在0°C下，向實例198K（7.80 g，14.7 mmol）、*N,N*-二甲基吡啶-4-胺（1.88 g，15.4 mmol）和三乙胺（2.70 mL，19.4 mmol）在$CH_2Cl_2$（80 mL）的懸浮液中添加乙醯氯（1.35 mL，19.0 mmol）。將該冰浴去除，並且將該混合物攪拌30分鐘。將該材料在減壓下濃縮，並且將該殘餘物用乙酸乙酯稀釋。將該混合物用1 N HCl（40 mL）、水（25 mL）、飽和的水性$NaHCO_3$（25 mL）和鹽水（25 mL）順序洗滌。將該有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，並且吸收在二氧化矽上。經由柱層析法（$SiO_2$，25%-30%乙酸乙酯/二氯甲烷）進行純化，給出7.78 g的外消旋標題化合物、1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-2-基 乙酸酯。然後將該材料藉由手性SFC（超臨界流體層析），使用Chiralpak® AD-H柱，用在$CO_2$中的40% $CH_3OH$洗脫進行純化，以給出該標題化合物（從該柱（2.97 g，5.2 mmol，35%產率）上洗脫出的第一對映體）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 7.00 (ddd, *J* = 16.6, 11.4, 2.9 Hz,

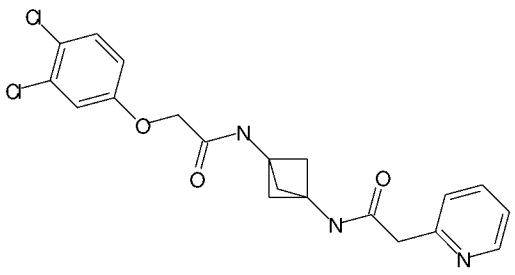
2H), 6.79 (dddd, *J* = 8.6, 7.1, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.28 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 4H), 2.39 (ddd, *J* = 14.0, 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (dd, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 5H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 571 (M+H)$^+$。



1722993 Lei Shi

**實例347：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[3-(2-苯基乙醯胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物446）**

【0830】如在實例81中描述的反應和純化條件，用苯基乙酸取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，並且用實例27D的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽給出該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.68 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.21 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 403 (M+H)$^+$。

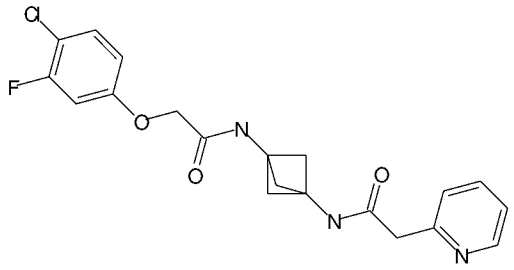


1722997 Lei Shi

**實例348：2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-{3-[2-(吡啶-2-基)乙醯胺基]二環**

**[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物447）**

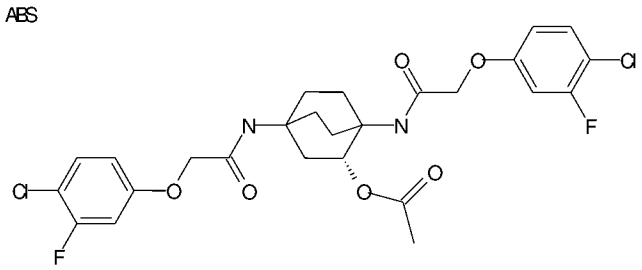
【0831】 如在實例81中描述的反應和純化條件，用2-吡啶基乙酸鹽酸鹽取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，並且用實例6C的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 420 (M+H)$^+$。



1722996 Lei Shi

**實例349：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(吡啶-2-基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物448）**

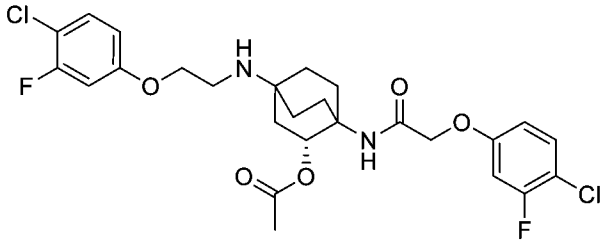
【0832】 如在實例81中描述的反應和純化條件，用2-吡啶基乙酸鹽酸鹽取代2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸，並且用實例27D的產物取代(4-胺基二環[2.1.1]己-1-基)胺基甲酸苄酯鹽酸鹽給出該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (ddd, J = 4.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.8, 8.1 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 404 (M+H)$^+$。




1726158 Brian Brown

**實例350：(2*R*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-2-基乙酸酯（化合物449）**

【0833】來自在實例346中描述的手性分離的第二洗脫對映體係該標題化合物（3.23 g，5.7 mmol，38%產率）。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (td, $J$ = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 7.00 (ddd, $J$ = 16.6, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.79 (dddd, $J$ = 8.6, 7.1, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.28 (dd, $J$ = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 4H), 2.39 (ddd, $J$ = 14.0, 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (dd, $J$ = 9.1, 6.9 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 5H)；MS (ESI$^+$) $m/z$ 571 (M+H)$^+$。

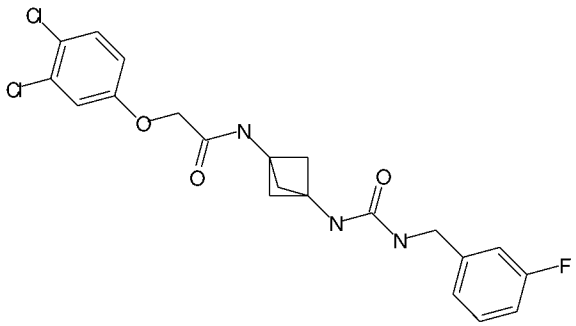



1726956 Marina Pliushchev

**實例351：(2*R*)-1-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-4-{[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙基]胺基}二環[2.2.2]辛烷-2-基 乙酸酯（化合物450）**

【0834】在氮下，在60°C下，將實例350（0.114 g，0.2 mmol）、溴化銦(III)（0.106 g，0.300 mmol）和三乙基矽烷（0.319 mL，2.000

mmol）在二氯甲烷（1 mL）中的懸浮液攪拌1小時。將該反應用水淬滅，並在減壓下濃縮。將該殘餘物經由製備型HPLC（在0.1%三氟乙酸/水中10%-95%乙腈，以25 mL/分鐘在Phenomenex® C18 5 μm柱（250 mm × 21.2 mm）上）進行純化，以給出呈白色固體的該標題化合物（15 mg，13%產率）。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm8.85 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (dt, J = 20.1, 8.9 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.29 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.00 (s, 5H), 1.92 - 1.84 (m, 3H), 1.81 (q, J = 11.6 Hz, 1H), 1.72 (dt, J = 13.8, 2.4 Hz, 1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 558.2 (M+H)$^+$。

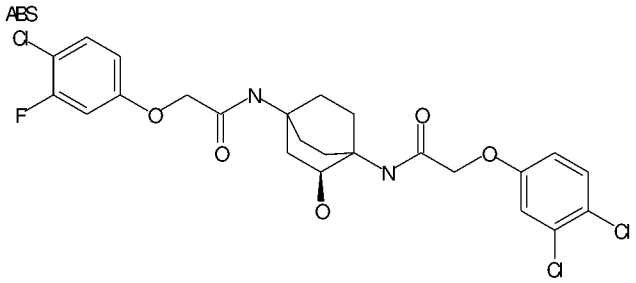


1728357 Lei Shi

**實例352：2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-[3-({[(3-氟苯基)甲基]氨甲醯基}胺基)二環[1.1.1]戊烷-1-基]乙醯胺（化合物451）**

【0835】 如在實例332中描述的反應和純化條件，用3-氟苄基異氰酸酯取代4-氯苯基異氰酸酯，並且用實例6C的產物取代實例27D的產物給出該標題化合物。$^1$H NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.66 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H),

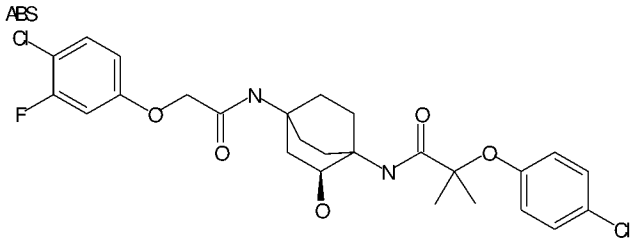
7.09 - 7.01 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.30 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 452 $(M+H)^+$。



1722929 Xiangdong Xu

**實例353：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物452）**

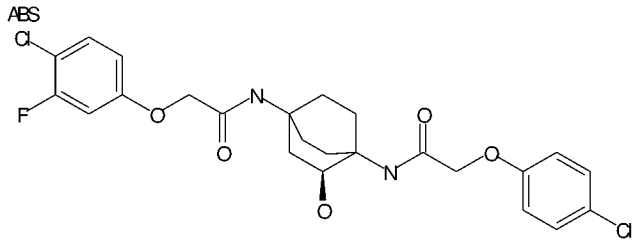
【0836】使用描述在實例338C中的方法學，用實例276A取代實例338B，並且用2-(3,4-二氯苯氧基)乙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm7.57 - 7.43 (m, 3H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.4 Hz, 4H), 4.04 (dt, J = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.2, 10.5, 4.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 3H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 542.9 $(M-H)^-$。



1722930 Xiangdong Xu

**實例354：*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}-2-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙醯胺(化合物453)**

【0837】使用描述在實例338C中的方法學，用實例276A取代實例338B，並且用2-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙酸取代2-(4-氯苯氧基)乙酸來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.80 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.83 (ddd, J = 9.6, 3.7, 1.6 Hz, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.7 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 15.1, 10.6 Hz, 1H), 1.79 (tdd, J = 13.3, 8.3, 3.0 Hz, 5H), 1.66 - 1.49 (m, 1H), 1.38 (d, J = 5.9 Hz, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 539.1 (M-H)$^-$。




1722928 Xiangdong Xu

**實例355：2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物454）**

【0838】使用描述在實例338C中的方法學，用實例276A取代實例338B來製備該標題化合物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.6, 9.5, 2.4 Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m,

3H), 1.86 - 1.72 (m, 5H)；MS ($ESI^+$) *m/z* 511.1 $(M+H)^+$。

使用上文描述的方法學來製備下表中的化合物。

| 實例 | 名稱（化合物編號） | NMR | MS |
|---|---|---|---|
| 1725849 實例356 Ana Aguirre | *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(2,5-二甲氧基苯基)丙醯胺（化合物455） | | MS ($APCI^+$) *m/z* 477 $(M+H)^+$ |
| 1725862 實例357 Ana Aguirre | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物456） | $^1H$ NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$_$D_2O$) $\delta$ ppm 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H) | MS ($APCI^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$ |
| 1725867 實例358 Ana Aguirre | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物457） | | MS ($APCI^+$) *m/z* 471 $(M+H)^+$ |
| 1725843 實例359 Ana Aguirre | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(吡啶-3-基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物458） | | MS ($APCI^+$) *m/z* 404 $(M+H)^+$ |
| 1725850 實例360 Ana Aguirre | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(吡啶-4-基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物459） | | MS ($APCI^+$) *m/z* 404 $(M+H)^+$ |
| 1725864 實例361 Ana Aguirre | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-甲基苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物460） | $^1H$ NMR (501 MHz, DMSO-$d_6$_$D_2O$) $\delta$ ppm 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), | MS ($APCI^+$) *m/z* 433 $(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 2.28 (s, 6H), 2.24 (s, 3H) | |
| 1725859<br>實例362<br>Ana Aguirre | *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-3-(3-甲氧基苯基)丙醯胺（化合物461） | | MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$ |
| 1725858<br>實例363<br>Ana Aguirre | (2*R*)-*N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-2-羥基-4-苯基丁醯胺（化合物462） | | MS (APCI$^+$) *m/z* 447 $(M+H)^+$ |
| 1725404<br>實例364：<br>Hannes Koolman | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3-乙基-5-甲基苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物463） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.30 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.21 (d, J = 18.2 Hz, 3H), 2.02 (dt, J = 9.4, 6.8 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 21.6, 10.7 Hz, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 5H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 519.3 $(M+H)^+$ |
| 1725405<br>實例365<br>Hannes Koolman | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-乙氧基苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物464） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 4H), 6.83 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 9.9, 5.5 Hz, 1H), 1.97 - 1.71 (m, 8H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 521.2 $(M+H)^+$ |
| 1725408<br>實例366 | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-甲氧 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, | MS (APCI$^+$) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Hannes Koolman | 基苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物465） | 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 24.2 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.30 (ddd, J = 12.1, 9.6, 1.8 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.0, 5.5 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 21.7, 10.6 Hz, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H) | *m/z* 541.1 $(M+H)^+$ |
| 1725410 實例367 Hannes Koolman | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-2-羥基-4-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物466） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.58 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.2, 5.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H)。 | MS (APCI$^+$) *m/z* 545.2 $(M+H)^+$ |
| 1725399 實例368 Hannes Koolman | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-2-羥基-4-[2-(3-甲基苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物467） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (q, J = 8.4, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.88 - 6.67 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.0, 5.5 Hz, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$ |
| 1725409 實例369 Hannes Koolman | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-2-羥基-4-{2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物468） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 3H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), | MS (APCI$^+$) *m/z* 545.2 $(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.2, 5.3 Hz, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.95 - 1.72 (m, 7H) | |
| 1725403<br>實例370<br>Hannes Koolman | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-2-羥基-4-[2-(3,4,5-三甲基苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物469） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.1, 9.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (dd, J = 21.4, 10.6 Hz, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 5H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$ |
| 1725400<br>實例371<br>Hannes Koolman | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,5-二甲基苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物470） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 5H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2 $(M+H)^+$ |
| 1725401<br>實例372<br>Hannes Koolman | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物471） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 6H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 21.5, 10.5 Hz, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 5H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2 $(M+H)^+$ |
| 1725406 | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*- | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO- | MS |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 實例373<br>Hannes Koolman | [(2*S*)-2-羥基-4-{2-[(萘-2-基)氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物472） | $d_6$) $\delta$ ppm 7.89 - 7.74 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 19.6 Hz, 4H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.10 - 1.74 (m, 9H) | (APCI$^+$) *m/z* 527.2 $(M+H)^+$ |
| 1725412<br>實例374<br>Hannes Koolman | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-2-羥基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物473） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 18.6 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.0, 10.0, 5.3 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.92 - 1.72 (m, 6H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 561.2 $(M+H)^+$ |
| 1725414<br>實例375<br>Hannes Koolman | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-2-羥基-4-{2-[4-(丙烷-1-磺醯基)苯氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物474） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.11 - 4.93 (m, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 1.72 (m, 8H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 583.2 $(M+H)^+$ |
| 1725398<br>實例376<br>Hannes Koolman | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-2-羥基-4-[2-(4-甲基苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物475） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.00 (m, 3H), 6.88 - 6.77 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.71 (m, 8H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$ |
| 1725411 | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*- | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO- | MS |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 實例377<br>Hannes Koolman | [(2*S*)-2-羥基-4-{2-[4-(甲烷磺醯基)苯氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物476） | $d_6$) $\delta$ ppm 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.31 (ddd, J = 13.4, 9.7, 1.7 Hz, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 5H) | (APCI$^+$) *m/z* 555.2 $(M+H)^+$ |
| 1725407<br>實例378<br>Hannes Koolman | 2-(4-三級丁基苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物477） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.1, 10.1, 5.5 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 22.3, 10.5 Hz, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H), 1.25 (s, 9H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 533.1 $(M+H)^+$ |
| 1725413<br>實例379<br>Hannes Koolman | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[3,5-二(丙烷-2-基)苯氧基]乙醯胺基}-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物478） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.81 (hept, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.89 - 1.78 (m, 3H), 1.77 (dt, J = 13.5, 2.7 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 12H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 561.3 $(M+H)^+$ |
| 1728115<br>實例380<br>Noah Tu | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(苯基甲烷磺醯基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物479） | | MS (ESI+) *m/z* 439 $(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1728099<br>實例381<br>Noah Tu | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(4-氟苯基)乙烷磺醯基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物480） | | MS (ESI+) *m/z* 471 $(M+H)^+$ |
| 1728111<br>實例382<br>Noah Tu | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(2-氟苯基)甲烷磺醯基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物481） | | MS (ESI+) *m/z* 457 $(M+H)^+$ |
| 1728114<br>實例383<br>Noah Tu | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(2-甲基苯基)甲烷磺醯基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物482） | | MS (ESI+) *m/z* 453 $(M+H)^+$ |
| 1728105<br>實例384<br>Noah Tu | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(3,4-二氟苯基)甲烷磺醯基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物483） | | MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$ |
| 1728101<br>實例385<br>Noah T | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(3,5-二氟苯基)甲烷磺醯基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物484） | | MS (ESI+) *m/z* 475 $(M+H)^+$ |
| 1728109<br>實例386<br>Noah Tu | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(2-氟苯氧基)乙烷磺醯基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物485） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$_$D_2O$) $\delta$ ppm 7.59 - 7.43 (m, 4H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H) | MS (ESI+) *m/z* 487 $(M+H)^+$ |
| 1728113<br>實例387<br>Noah Tu | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(3-甲基苯基)甲烷磺醯基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物486） | | MS (ESI+) *m/z* 453 $(M+H)^+$ |
| 1728106 | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*- | | MS |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 實例388<br>Noah Tu | (3-{[(4-氟苯基)甲烷磺醯基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物487） | | (ESI+)<br>*m/z* 475<br>$(M+H)^+$ |
| 1728116<br>實例389<br>Noah Tu | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[(2-苯氧基乙烷磺醯基)胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物488） | | MS<br>(ESI+)<br>*m/z* 469<br>$(M+H)^+$ |
| 1728108<br>實例390<br>Noah Tu | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[2-(4-氟苯氧基)乙烷磺醯基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物489） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$_$D_2O$) $\delta$ ppm 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.29 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H) | MS<br>(ESI+)<br>*m/z* 487<br>$(M+H)^+$ |
| 1728110<br>實例391<br>Noah Tu | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-(3-{[(4-氰基苯基)甲烷磺醯基]胺基}二環[1.1.1]戊烷-1-基)乙醯胺（化合物490） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$_$D_2O$) $\delta$ ppm 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.18 (s, 6H) | MS<br>(ESI+)<br>*m/z* 464<br>$(M+H)^+$ |
| 1725857<br>實例392<br>Ana Aguirre | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,5-二氟苯基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物491） | | MS<br>$(APCI^+)$<br>*m/z* 439<br>$(M+H)^+$ |
| 1725863<br>實例393<br>Ana Aguirre | *N*-[2-({3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺（化合物492） | | MS<br>$(APCI^+)$<br>*m/z* 446<br>$(M+H)^+$ |
| 1728627<br>實例394<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(4,6-二甲基嘧啶-5-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.67 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, | MS<br>$(APCI^+)$<br>*m/z*<br>507.2<br>$(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 合物493） | 1H), 4.43 (s, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 2.33 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 4H), 1.82 (ddt, J = 15.6, 12.8, 2.6 Hz, 4H) | |
| 1728603<br>實例395<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3-乙基-5-甲基苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物494） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.60 - 6.55 (m, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 4H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 2.50 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.94 (td, J = 14.0, 13.0, 6.0 Hz, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 6H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$ |
| 1728625<br>實例396<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-{2-[(吡啶-3-基)氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物495） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 5.4, 1.1 Hz, 1H), 8.01 (ddd, J = 8.8, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.2, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 4H), 1.89 - 1.71 (m, 5H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 478.2 $(M+H)^+$ |
| 1728611<br>實例397<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[3,5-二(丙烷-2-基)苯氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物496） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 4H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.82 | MS (APCI$^+$) *m/z* 561.3 $(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | (hept, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.13 (td, J = 13.5, 12.0, 8.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.72 (m, 8H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 12H) | |
| 1728622<br>實例398<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-(2-{[6-甲氧基-2-(甲基硫烷基)嘧啶-4-基]氧基}乙醯胺基)二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物497） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.72 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 13.2, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 3H), 1.92 - 1.69 (m, 6H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 555.1 $(M+H)^+$ |
| 1728621<br>實例399<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物498） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.68 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 3.74 (s, 12H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 3H), 1.92 - 1.69 (m, 6H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 539.2 $(M+H)^+$ |
| 1728624<br>實例400<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-{2-[(6-甲基-1,3-二氫呋喃並[3,4-*c*]吡啶-7-基)氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物499） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.23 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 1.85 (m, 4H), 1.89 - 1.72 (m, 5H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 534.1 $(M+H)^+$ |
| 1728620<br>實例401<br>Anurupa | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-{2-[(嘧 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, | MS (APCI$^+$) *m/z* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Shrestha | 啶-2-基)氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物500） | 1H), 7.18 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.01 (ddd, J = 12.1, 10.4, 4.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.79 (dddd, J = 20.6, 15.9, 9.1, 3.8 Hz, 6H) | 479.2 $(M+H)^+$ |
| 1728608<br>實例402<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物501） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (ddt, J = 7.6, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.07 (ddd, J = 9.5, 3.2, 1.1 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.2, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 12.1, 10.1, 5.1 Hz, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 8H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 545.1 $(M+H)^+$ |
| 1728599<br>實例403<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,5-二甲基苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物502） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (dt, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.58 - 6.53 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.35 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 6H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2 $(M+H)^+$ |
| 1728602<br>實例404<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-3-羥基-4-[2-(3,4,5-三甲基苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.31 (d, J | MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 合物503） | = 2.2 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 9.7, 3.3 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 - 1.73 (m, 8H) | |
| 1728609<br>實例405<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-{2-[4-(甲烷磺醯基)苯氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物504） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.91 - 1.72 (m, 5H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 555.2 $(M+H)^+$ |
| 1728610<br>實例406<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-{2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物505） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.11 - 6.97 (m, 3H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.1, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.0, 10.0, 5.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 6H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 561.1 $(M+H)^+$ |
| 1728606<br>實例407<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-三級丁基苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物506） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 4.45 - 4.30 (m, 4H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.4, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 6H), 1.25 (s, 9H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 533.2 $(M+H)^+$ |
| 1728607<br>實例408<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-{2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, | MS (APCI$^+$) *m/z* 545.1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物507） | 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.2, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 12.3, 10.1, 5.4 Hz, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H) | $(M+H)^+$ |
| 1728604<br>實例409<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-乙氧基苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物508） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 6H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 4H), 2.31 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 8H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 521.2 $(M+H)^+$ |
| 1728598<br>實例410<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-3-羥基-4-[2-(3-甲基苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物509） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.86 - 6.69 (m, 4H), 4.45 - 4.31 (m, 4H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 - 2.06 (m, 1H), 1.92 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.81 (qd, J = 14.0, 13.5, 7.0 Hz, 6H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$ |
| 1728600<br>實例411<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物510） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.6, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.00 - 1.86 (m, | MS (APCI$^+$) *m/z* 505.2 $(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 2H), 1.90 - 1.72 (m, 6H) | |
| 1728601<br>實例412<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-乙醯基苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物511） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 3H), 6.82 (ddd, J = 9.1, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 41.0 Hz, 4H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.30 (ddd, J = 13.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 12.2, 10.2, 5.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$ |
| 1728613<br>實例413<br>Anurupa Shrestha | 2-[(1,3-苯并噻唑-2-基)氧基]-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物512） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm7.64 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 13.1, 9.3, 2.5 Hz, 1H), 1.97 (dq, J = 11.7, 6.5, 4.0 Hz, 3H), 1.89 - 1.67 (m, 6H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 534.2 $(M+H)^+$ |
| 1728615<br>實例414<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(1,5-二苯基-1*H*-吡唑-3-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物513） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 6H), 7.21 (ddt, J = 13.7, 6.0, 1.7 Hz, 4H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.57 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.96 (s, 0H), 2.30 (ddd, J = 12.5, 9.5, 2.3 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J = 11.5, 9.6, 4.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 6H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 619.1 $(M+H)^+$ |
| 1728618 | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*- | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO- | MS |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 實例415<br>Anurupa Shrestha | [(3*S*)-3-羥基-4-{2-[(噻吩並[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物514） | *d*$_6$) $\delta$ ppm 8.64 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.03 - 4.88 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.9, 9.4, 2.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 5H) | (APCI$^+$) *m/z* 535.0 (M+H)$^+$ |
| 1728616<br>實例416<br>Anurupa Shrestha | 2-[(1,2-苯并噁唑-3-基)氧基]-*N*-{(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物515） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) $\delta$ ppm 7.80 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.55 (m, 2H), 7.56 - 7.37 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 2.29 (ddd, J = 13.1, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.70 (m, 5H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 518.1 (M+H)$^+$ |
| 1728614<br>實例417<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-(2-{[1-(4-氯苯基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]氧基}乙醯胺基)-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物516） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) $\delta$ ppm 8.98 (s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.2, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.78 (tt, J = 13.4, 5.7 Hz, 5H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 578.1 (M+H)$^+$ |
| 1728605<br>實例418<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-{2-[(萘-2-基)氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物517） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) $\delta$ ppm 7.86 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, | MS (APCI$^+$) *m/z* 527.2 (M+H)$^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J = 12.7, 9.3, 2.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 1H), 1.92 (dd, J = 18.3, 9.8 Hz, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 6H) | |
| 1728623<br>實例419<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[(6-氯嗒啡-3-基)氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物518） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.91 - 4.73 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 2.28 (ddd, J = 13.3, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.69 (m, 9H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 513.1 (M+H)$^+$ |
| 1728617<br>實例420<br>Anurupa Shrestha | 甲基3-[2-({(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}胺基)-2-側氧基乙氧基]-1,2-噁唑-5-甲酸酯（化合物519） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 5H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 526.1 (M+H)$^+$ |
| 1728626<br>實例421<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-{2-[(2-甲基喹啉-4-基)氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物520） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 8.41 - 8.33 (m, 1H), 8.09 (dtd, J = 17.1, 8.5, 1.3 Hz, 2H), 7.87 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.18 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.31 (ddd, J = 12.3, 9.5, 2.2 Hz, 1H), 2.11 - 1.88 (m, 3H), 1.80 (tdd, J = 12.9, 6.7, 3.1 Hz, 6H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 542.1 (M+H)$^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1728597<br>實例422<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-3-羥基-4-[2-(4-甲基苯氧基)乙醯胺基]二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物521） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 3H), 4.45 - 4.29 (m, 4H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.93 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 5H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$ |
| 1728612<br>實例423<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-3-羥基-4-{2-[4-(丙烷-1-磺醯基)苯氧基]乙醯胺基}二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物522） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.83 - 1.71 (m, 5H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 583.3 $(M+H)^+$ |
| 1728619<br>實例424<br>Anurupa Shrestha | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-(2-{[4,6-二(哌啶-1-基)-1,3,5-三吡-2-基]氧基}乙醯胺基)-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物523） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 3H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 22.7, 8.2 Hz, 3H), 1.78 (qd, J = 16.5, 15.0, 11.6 Hz, 6H), 1.60 (d, J = 6.0 Hz, 5H), 1.47 (s, 8H) | MS (APCI$^+$) *m/z* 646.2 $(M+H)^+$ |
| 1725402<br>實例425<br>Hannes Koolman | 2-(4-乙醯基苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物524） | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ ppm 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.9 Hz, | MS (APCI$^+$) *m/z* 519.2 $(M+H)^+$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 4H), 4.07 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.1, 9.4, 1.6 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 12.1, 10.0, 5.3 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 21.5, 10.1 Hz, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 5H) | |
| 1729001<br>實例426<br>Yunsong Tong | *N*,*N*'-[(2*S*)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-甲基苯氧基)乙醯胺]（化合物525） | | |
| 1729789<br>實例427<br>Xiangdong Xu | *N*,*N*'-(二環[2.2.1]庚烷-1,4-二基)雙[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺]（化合物526） | | |
| 1729801<br>實例428<br>Xiangdong Xu | *N*,*N*'-(二環[2.2.1]庚烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺]（化合物527） | | |
| 1729241<br>實例429<br>Xiangdong Xu | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物528） | | |
| 1733661<br>實例430<br>Xiangdong Xu | *N*,*N*'-(二環[2.2.1]庚烷-1,4-二基)雙{2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙醯胺}（化合物529） | | |
| 1729802<br>實例431<br>Xiangdong Xu | *N*,*N*'-(二環[2.2.1]庚烷-1,4-二基)雙(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺)（化合物530） | | |
| 1733662<br>實例432<br>Xiangdong Xu | *N*,*N*'-(二環[2.2.1]庚烷-1,4-二基)雙{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺}（化合物531） | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1729455<br>實例433<br>Qingwei Zhang | 2-(3,4-二氯苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物532） | | |
| 1733666<br>實例434<br>Lei Shi | 2-(3-氯-4-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物533） | | |
| 1733664<br>實例435<br>Lei Shi | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物534） | | |
| 1733665<br>實例436<br>Lei Shi | 2-(3-氯-4-氟苯氧基)-*N*-{4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[2.1.1]己-1-基}乙醯胺（化合物535） | | |
| 1733647<br>實例437<br>Yunsong Tong | *N*,*N*'-[(2*S*)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙{2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙醯胺}（化合物536） | | |
| 1729236<br>實例438<br>Qingwei Zhang | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(3*S*)-4-{2-[4-(二氟甲基)苯氧基]乙醯胺基}-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基]乙醯胺（化合物537） | | |
| 1729000<br>實例439<br>Yunsong Tong | *N*,*N*'-[(2*S*)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺]（化合物538） | | |
| 1729710<br>實例440<br>Xiangdong Xu | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-[(2*S*)-4-{2-[4-(二氟甲基)苯氧基]乙醯胺基}-2-羥基二環[2.2.2]辛烷- | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1-基]乙醯胺（化合物539） | | |
| 1728999<br>實例441<br>Yunsong Tong | *N*,*N*'-[(2*S*)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺]（化合物540） | | |
| 1733648<br>實例442<br>Yunsong Tong | *N*,*N*'-[(2*S*)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙(2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}乙醯胺)（化合物541） | | |
| 1733649<br>實例443<br>Yunsong Tong | *N*,*N*'-[(2*S*)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙{2-[(2,2-二氟-2*H*-1,3-苯并二氧雜環戊二烯-5-基)氧基]乙醯胺}（化合物542） | | |
| 1729363<br>實例444<br>Lei Shi | *N*-{3-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}-4-(3-氯苯基)丁醯胺（化合物543） | | |
| 1735347<br>實例445<br>Xiangdong Xu | 2-(3-氯-4-氟苯氧基)-*N*-{(3*S*)-4-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙醯胺基]-3-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物544） | | |
| 1735346<br>實例446<br>Xiangdong Xu | 2-(4-氯-3-氟苯氧基)-*N*-{(2*S*)-4-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1-基}乙醯胺（化合物545） | | |
| 1735064<br>實例447<br>Lei Shi | 2-(3-氯-4-氟苯氧基)-*N*-{3-[2-(4-氯苯氧基)乙醯胺基]二環[1.1.1]戊烷-1-基}乙醯胺（化合物546） | | |
| 1735065<br>實例448 | *N*,*N*'-(二環[1.1.1]戊烷-1,3-二基)雙[2-(3-氯-4- | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Lei Shi | 氟苯氧基)乙醯胺]（化合物547） | | |
| 1734956<br>實例449<br>Brian Brown | *N*,*N*'-(2,3-二羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物548） | | |
| 1734991<br>實例450<br>Yunsong Tong | *N*,*N*'-[(2*S*)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(3-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物549） | | |
| 1734992<br>實例451<br>Yunsong Tong | *N*,*N*'-[(2*S*)-2-羥基二環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氟苯氧基)乙醯胺]（化合物550） | | |

**實例452：示例性化合物在消失的細胞白質疾病（VWMD）的體外模型中的活性**

【0839】 為了在細胞環境中測試本發明的示例性化合物，首先構建穩定的VWMD細胞系。如描述在Sidrauski等人（eLife 2013）中的，藉由將人類全長ATF4 5'-UTR（NCBI登錄號BC022088.2）融合在缺乏引發劑甲硫胺酸的螢火蟲螢光素酶（FLuc）編碼序列前面來製備ATF4報告基因。該構建體用於使用標準方法產生重組反轉錄病毒，並且所得病毒上清液用於轉導HEK293T細胞，然後隨後用嘌呤黴素選擇該等細胞，以產生穩定的細胞系。

【0840】 攜帶ATF4螢光素酶報告基因的HEK293T細胞以30,000個細胞/孔塗布在聚賴胺酸包被的384孔板（Greiner Bio-one）上。第二天，用1 μg/mL衣黴素和200 nM的具有化學式 (I) 之化合物處理該等細胞持續7小時。按照製造商的規定，使用One Glo（Promega）測量發光。將細胞維持在補充有10%熱滅活的FBS（Gibco）和抗生素-抗真菌溶液（Gibco）的L-穀氨醯胺的DMEM中。

【0841】 下表2總結了使用ATF4-Luc測定用於本發明示例性化合物所獲得的$EC_{50}$數據。在該表中，“A”代表小於10 nM的$EC_{50}$；“B”代表在10 nM和50 nM之間的$EC_{50}$；“C”代表在50 nM和250 nM之間的$EC_{50}$；“D”代表250 nM和500 μM之間的$EC_{50}$；“E”代表500 nM和2 μM之間的$EC_{50}$；“F”代表高於2 μM的$EC_{50}$；並且“G”表示數據不可用。

**表2**：在ATF4-Luc測定中本發明的示例性化合物的$EC_{50}$值。

| 化合物編號 | ATF4-Luc $EC_{50}$ |
|---|---|
| **100** | A |
| **101** | B |
| **102** | C |
| **103** | B |
| **104** | D |
| **105** | B |
| **106** | A |
| **107** | C |
| **108** | B |
| **109** | E |
| **110** | E |
| **111** | A |
| **112** | A |
| **113** | C |
| **114** | B |
| **115** | C |
| **116** | A |
| **117** | A |
| **118** | B |
| **119** | C |
| **120** | B |
| **121** | A |
| **122** | A |
| **123** | B |
| **124** | B |
| **125** | A |
| **126** | A |

| 化合物編號 | ATF4-Luc $EC_{50}$ |
|---|---|
| **127** | E |
| **128** | E |
| **129** | G |
| **130** | B |
| **131** | B |
| **132** | C |
| **133** | C |
| **134** | C |
| **135** | D |
| **136** | D |
| **137** | E |
| **138** | D |
| **139** | D |
| **140** | C |
| **141** | E |
| **142** | B |
| **143** | F |
| **144** | D |
| **145** | F |
| **146** | A |
| **147** | C |
| **148** | C |
| **149** | B |
| **150** | B |
| **151** | A |
| **152** | C |
| **153** | C |

| 化合物編號 | ATF4-Luc $EC_{50}$ |
|---|---|
| **154** | D |
| **155** | B |
| **156** | B |
| **157** | B |
| **158** | A |
| **159** | C |
| **160** | C |
| **161** | C |
| **162** | B |
| **163** | D |
| **164** | E |
| **165** | C |
| **166** | D |
| **167** | E |
| **168** | C |
| **169** | D |
| **170** | F |
| **171** | A |
| **172** | D |
| **173** | C |
| **174** | D |
| **175** | A |
| **176** | B |
| **177** | A |
| **178** | F |
| **179** | F |
| **180** | C |
| **181** | F |
| **182** | F |
| **183** | A |
| **184** | C |
| **185** | B |
| **186** | A |
| **187** | C |
| **188** | C |
| **189** | E |
| **190** | E |
| **191** | E |
| **192** | E |
| **193** | F |

| 化合物編號 | ATF4-Luc $EC_{50}$ |
|---|---|
| **194** | F |
| **195** | B |
| **196** | B |
| **197** | C |
| **198** | C |
| **199** | C |
| **200** | F |
| **201** | E |
| **202** | F |
| **203** | C |
| **204** | E |
| **205** | F |
| **206** | C |
| **207** | C |
| **208** | C |
| **209** | F |
| **210** | F |
| **211** | F |
| **212** | F |
| **213** | C |
| **214** | C |
| **215** | C |
| **216** | C |
| **217** | E |
| **218** | E |
| **219** | A |
| **220** | E |
| **221** | E |
| **222** | A |
| **223** | E |
| **224** | C |
| **225** | B |
| **226** | B |
| **227** | A |
| **228** | A |
| **229** | E |
| **230** | B |
| **231** | F |
| **232** | E |
| **233** | B |

| 化合物編號 | ATF4-Luc $EC_{50}$ |
|---|---|
| **234** | C |
| **235** | C |
| **236** | B |
| **237** | C |
| **238** | B |
| **239** | F |
| **240** | A |
| **241** | B |
| **242** | B |
| **243** | D |
| **244** | A |
| **245** | B |
| **246** | B |
| **247** | C |
| **248** | C |
| **249** | D |
| **250** | C |
| **251** | B |
| **252** | C |
| **253** | B |
| **254** | D |
| **255** | C |
| **256** | C |
| **257** | D |
| **258** | A |
| **259** | D |
| **260** | A |
| **261** | B |
| **262** | B |
| **263** | E |
| **264** | E |
| **265** | B |
| **266** | A |
| **267** | C |
| **268** | B |
| **269** | B |
| **270** | D |
| **271** | B |
| **272** | A |
| **273** | A |

| 化合物編號 | ATF4-Luc $EC_{50}$ |
|---|---|
| **274** | A |
| **275** | E |
| **276** | B |
| **277** | D |
| **278** | B |
| **279** | D |
| **280** | F |
| **281** | E |
| **282** | F |
| **283** | E |
| **284** | B |
| **285** | C |
| **286** | C |
| **287** | C |
| **288** | C |
| **289** | C |
| **290** | E |
| **291** | D |
| **292** | E |
| **293** | D |
| **294** | B |
| **295** | C |
| **296** | F |
| **297** | A |
| **298** | A |
| **299** | B |
| **300** | B |
| **301** | A |
| **302** | A |
| **303** | B |
| **304** | E |
| **305** | A |
| **306** | A |
| **307** | F |
| **308** | A |
| **309** | C |
| **310** | C |
| **311** | A |
| **312** | C |
| **313** | A |

| 化合物編號 | ATF4-Luc $EC_{50}$ |
|---|---|
| **314** | F |
| **315** | E |
| **316** | E |
| **317** | F |
| **318** | B |
| **319** | A |
| **320** | E |
| **321** | E |
| **322** | C |
| **323** | F |
| **324** | F |
| **325** | F |
| **326** | C |
| **327** | F |
| **328** | F |
| **329** | A |
| **330** | A |
| **331** | A |
| **332** | B |
| **333** | D |
| **334** | E |
| **335** | A |
| **336** | A |
| **337** | A |
| **338** | B |
| **339** | A |
| **340** | C |
| **341** | C |
| **342** | D |
| **343** | C |
| **344** | A |
| **345** | A |
| **346** | C |
| **347** | D |
| **348** | B |
| **349** | E |
| **350** | C |
| **351** | D |
| **352** | E |
| **353** | A |

| 化合物編號 | ATF4-Luc $EC_{50}$ |
|---|---|
| **354** | A |
| **355** | C |
| **356** | B |
| **357** | A |
| **358** | A |
| **359** | B |
| **360** | F |
| **361** | F |
| **362** | A |
| **363** | A |
| **364** | A |
| **365** | A |
| **366** | B |
| **367** | F |
| **368** | A |
| **369** | F |
| **370** | F |
| **371** | D |
| **372** | C |
| **373** | C |
| **374** | F |
| **375** | C |
| **376** | D |
| **377** | E |
| **378** | B |
| **379** | A |
| **380** | B |
| **381** | E |
| **382** | F |
| **383** | F |
| **384** | F |
| **385** | E |
| **386** | F |
| **387** | A |
| **388** | B |
| **389** | D |
| **390** | C |
| **391** | D |
| **392** | A |
| **393** | A |

| 化合物編號 | ATF4-Luc $EC_{50}$ |
|---|---|
| **394** | A |
| **395** | E |
| **396** | B |
| **397** | B |
| **398** | B |
| **399** | B |
| **400** | C |
| **401** | B |
| **402** | C |
| **403** | E |
| **404** | E |
| **405** | C |
| **406** | B |
| **407** | C |
| **408** | A |
| **409** | A |
| **410** | A |
| **411** | B |
| **412** | C |
| **413** | D |
| **414** | A |
| **415** | A |
| **416** | A |
| **417** | G |
| **418** | B |
| **419** | C |
| **420** | A |
| **421** | C |
| **422** | D |
| **423** | F |
| **424** | G |
| **425** | E |
| **426** | C |
| **427** | E |
| **428** | E |
| **429** | C |
| **430** | E |
| **431** | C |
| **432** | C |
| **433** | C |

| 化合物編號 | ATF4-Luc $EC_{50}$ |
|---|---|
| **434** | D |
| **435** | D |
| **436** | C |
| **437** | A |
| **438** | A |
| **439** | A |
| **440** | A |
| **441** | B |
| **442** | A |
| **443** | A |
| **444** | B |
| **445** | A |
| **446** | F |
| **447** | F |
| **448** | F |
| **449** | B |
| **450** | B |
| **451** | F |
| **452** | A |
| **453** | B |
| **454** | A |
| **455** | F |
| **456** | A |
| **457** | F |
| **458** | F |
| **459** | F |
| **460** | B |
| **461** | F |
| **462** | F |
| **463** | F |
| **464** | B |
| **465** | A |
| **466** | A |
| **467** | A |
| **468** | A |
| **469** | F |
| **470** | B |
| **471** | A |
| **472** | A |
| **473** | A |

| 化合物編號 | ATF4-Luc $EC_{50}$ |
|---|---|
| **474** | F |
| **475** | A |
| **476** | C |
| **477** | F |
| **478** | F |
| **479** | F |
| **480** | F |
| **481** | F |
| **482** | F |
| **483** | F |
| **484** | F |
| **485** | E |
| **486** | F |
| **487** | F |
| **488** | F |
| **489** | E |
| **490** | E |
| **491** | F |
| **492** | F |
| **493** | F |
| **494** | D |
| **495** | B |
| **496** | E |
| **497** | E |
| **498** | D |
| **499** | F |
| **500** | F |
| **501** | A |
| **502** | C |
| **503** | B |
| **504** | C |
| **505** | A |
| **506** | D |
| **507** | A |
| **508** | B |
| **509** | A |
| **510** | A |
| **511** | B |
| **512** | F |
| **513** | F |

| 化合物編號 | ATF4-Luc $EC_{50}$ |
|---|---|
| **514** | B |
| **515** | A |
| **516** | F |
| **517** | A |
| **518** | B |
| **519** | F |
| **520** | B |
| **521** | A |
| **522** | F |
| **523** | F |
| **524** | B |
| **525** | A |
| **526** | B |
| **527** | B |
| **528** | A |
| **529** | B |
| **530** | E |
| **531** | D |
| **532** | A |
| **533** | A |
| **534** | A |
| **535** | B |
| **536** | A |
| **537** | A |
| **538** | A |
| **539** | A |
| **540** | A |
| **541** | B |
| **542** | A |
| **543** | C |

【0842】藉由使用具有OFP報告套組（賽默飛世爾公司（ThermoFisher）；參見下表3）的Gene Art CRISPR核酸酶載體將VWMD突變引入HEK293T ATF4-Fluc穩定細胞系的基因組中。使用CRISPR設計工具（http://crispr.mit.edu）來設計指導RNA並連接到CRISPR OFP核酸酶載體中。為了獲得在基因組中結合VWMD點突變的同源定向修復（HDR），藉由含有特定的目標突變的綜合DNA技術合成了150 bp ssDNA超微寡核苷酸。除了VWMD突變外，ssDNA HDR範本含有對CRISPR gRNA序列的PAM位點的沈默突變（以避免進一步的Cas9切割）和在突變兩側的75 bp的同源性。

【0843】根據製造商的說明書，使用lipofectamine 3000（賽默飛世爾公司（ThermoFisher））或SF細胞系4D-核試劑X套組（龍沙公司（Lonza）），用500 ng的CRISPR OFP核酸酶載體和1 uL的10 μM ssDNA HDR範本轉染HEK293T ATF4-Fluc細胞。在2-3天的恢復後，將單細胞在FACS Aria II（BD Biosciences）上分選陽性OFP表現至96孔板的孔中，並允許恢復1-2周。

【0844】藉由使用PureLink Genomic DNA套組（賽默飛世爾公司（ThermoFisher））收集基因組DNA，擴增編碼位點附近約500 bp的位點，並對擴增子進行測序，對所得殖株進行CRISPR編輯和HDR檢測。藉由TA殖株（英傑公司（Invitrogen））和擴增子的測序進一步檢查在預期CRISPR編輯位點附近顯示模糊層析信號的殖株，由此產生在殖株中每個等位基因的序列。獲得的典型殖株係VWMD點突變的半合子，具有一個或兩個有所希望的突變的等位基因，其餘的等位基因被敲除（經編輯以產生提前終止密碼子）。

【0845】下表3總結了使用針對具有本發明的示例性化合物的VWMD eIF2B突變體的ATF4-Luc測定獲得的$EC_{50}$數據。在該表中，“A”代表小於10 nM的$EC_{50}$；“B”代表在10 nM和50 nM之間的$EC_{50}$；“C”代表在50 nM和250 nM之間的$EC_{50}$；“D”代表在250 nM和500 μM之間的$EC_{50}$；“E”代表500 nM和2 μM之間的$EC_{50}$；並且“F”代表高於2 μM的$EC_{50}$。

**表3**：示例性eIF2B突變體和對應的ATF4-Luc EC50數據。

| 化合物編號 | ATF4-Luc $EC_{50}$ | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **B1 V184** | **B3 H341Q** | **B3 I346T** | **B4 R357W** | **B4 R483W** | **B5 R113H** | **B5 R195H** |
| **112** | A | A | A | A | A | A | A |
| **175** | C | B | A | B | A | B | B |
| **217** | F | F | F | F | F | F | F |
| **298** | A | A | A | A | A | A | A |

**[等效物和範圍]**

【0846】在申請專利範圍條文中如“一個/種（a/an）”和“該/所述（the）”可以意指一個/種或多於一個/種，除非有相反的指明或另外從上下文明顯可見。如果該組的一個、多於一個或全部成員存在於、使用於或另外相關於給出的產品或流程，則在該組的一個或多個成員之間包括“或者”的申請專利範圍或說明書被認為係滿意的，除非有相反的指明或另外從上下文明顯可見。本發明包括實施方式，在該等實施方式中組中的恰好一個成員存在於、使用於或以其他方式相關於給出的產品或流程。本發明包括實施方式，在該等實施方式中組中多於一個或全部成員存在於、使用於或以其他方式相關於給出的產品或流程。

【0847】此外，本發明包括將從一項或多項所列申請專利範圍的一個或多個限制、要素、條款和描述性術語引入到另一項申請專利範圍中的

所有變體、組合和排列中。例如，從屬於另一項申請專利範圍的任一項申請專利範圍可被修改為包括從屬於相同基礎申請專利範圍的任何其他申請專利範圍中發現的一個或多個限制。在將要素呈現為清單的情況下，例如以馬庫什組形式，該等要素的每個亞組也被揭露，並且任何一個或多個要素可以從該組中去除。應當理解的是，通常，在本發明或本發明的各方面是指包括特定元件和/或特徵的情況下，本發明的某些實施方式或本發明的方面包括或基本上由該等元素和/或特徵組成。出於簡明性的目的，該等實施方式在此沒有被特別地用這樣的語句陳述。還應指出，術語“包含”和“含有”旨在係開放的並且允許囊括另外的要素或步驟。在給定範圍的地方，包括端點。此外，除非另有說明或除非從上下文明顯的並被熟習該項技術者理解的，否則表示為範圍的值可以在本發明的不同實施方式中表示在所述範圍內的任何特定值或子範圍，至範圍下限單位的十分之一，除非上下文另有明確規定。

【0848】 本申請案涉及不同發佈的專利案、出版的專利申請案、雜誌文章和其他出版物，其全部藉由引用結合在此。如果任一項所結合的參考文獻與本說明書之間存在衝突，則以本說明書為准。此外，落入先前技術之內的本發明的任何具體實施方式可以明確地從任何一項或多項申請專利範圍中排除。因為此類實施方式被認為係熟習該項技術者已知的，所以即使未在本文中明確闡述排除，也可以將此類實施方式排除。無論是否與先前技術的存在有關，本發明的任何具體實施方式可以由任何原因排除在任一項申請專利範圍之外。

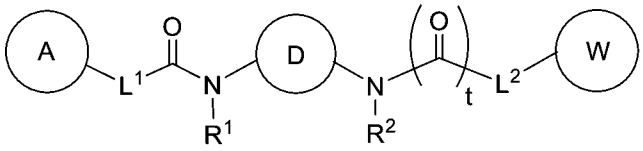
【0849】 熟習該項技術者僅僅使用常規實驗將認識到或能夠確認在此描述的具體實施方式的許多等效物。本文描述的本實施方式的範圍不旨

在限於以上說明書，而是如所附申請專利範圍中所闡述的。熟習該項技術者將理解，在不脫離如下所附申請專利範圍所限定的本發明的精神或範圍的情況下，可以進行對本說明書進行多種改變和修飾。

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有化學式 (I) 之化合物：



化學式 (I)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中：

D係橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基、或立方烷基，其中每個橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基、或立方烷基視情況被1-4個$R^X$基團取代；

$L^1$和$L^2$各自獨立地是$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基，其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個$R^X$取代；

$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基；

A和W各自獨立地是苯基或5員至6員的雜芳基，其中每個苯基或5員至6員的雜芳基視情況被1-5個$R^Y$取代；

每個$R^X$獨立地選自由以下各項組成之群組：$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-SR^E$、$-S(O)R^D$、$-S(O)_2R^D$、$OS(O)R^D$、$-OS(O)_2R^D$、以及5員至6員的雜芳基；

每個$R^Y$獨立地選自由以下各項組成之群組：氫、$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、$-S(R^F)_m$、$-S(O)R^D$、$-S(O)_2R^D$、以及$G^1$；或

在相鄰原子上的2個$R^Y$基團與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、雜環基環、芳基環、或雜芳基環；

每個$G^1$獨立地是$C_3$-$C_6$環烷基、4員至7員的雜環基、芳基或5員至6員的雜芳基，其中每個$C_3$-$C_6$環烷基、4員至7員的雜環基、芳基或5員至6員的雜芳基視情況被1-3個$R^Z$取代；

每個$R^Z$獨立地選自由以下各項組成之群組：$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、$-C(O)OR^D$、以及$-S(O)_2R^D$；

每個$R^A$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、-C(O)OH、或$-C(O)OR^D$；

每個$R^B$和$R^C$獨立地是氫或$C_1$-$C_6$烷基；或

$R^B$和$R^C$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-3個$R^Z$取代的3員至7員的雜環基環；

每個$R^D$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、2員至7員的雜烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基，其中每個$C_1$-$C_6$烷基、2員至7員的雜烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基視情況被1-5個$R^G$取代；

每個$R^E$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基；

每個$R^F$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、或鹵素；

每個$R^G$獨立地是芳基或5員至6員的雜芳基，其中每個芳基或5員至6員的雜芳基視情況被1-5個$R^H$取代；

每個$R^H$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基；

m係1、3或5；並且

t係0或1。

【請求項2】

如請求項1所述之化合物，其中D係橋聯的單環的環烷基或立方烷基，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代。

【請求項3】

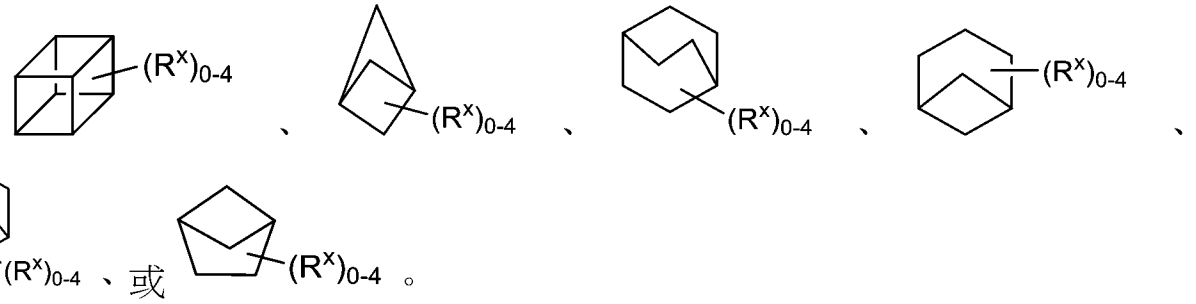
如請求項1-2中任一項所述之化合物，其中D係橋聯的4員至6員的單環的環烷基或立方烷基，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代。

【請求項4】

如請求項1-3中任一項所述之化合物，其中D選自立方烷、二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷、二環[2.1.1]己烷、二環[3.1.1]庚烷、二環[2.2.1]庚烷，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代。

【請求項5】

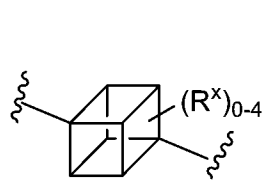
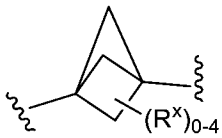
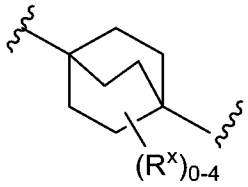
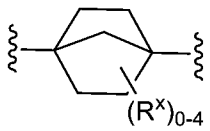
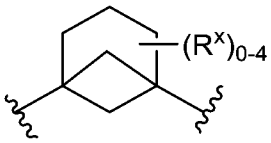
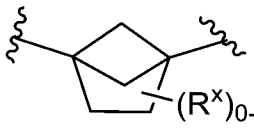
如請求項1-4中任一項所述之化合物，其中D選自：




、或 。

【請求項6】

如請求項1-5中任一項所述之化合物，其中D選自：


、

、

、

、

、或

。

【請求項7】

如請求項1-6中任一項所述之化合物，其中D被1個$R^X$取代。

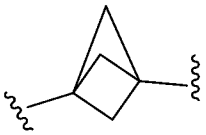
【請求項8】

如請求項1-7中任一項所述之化合物，其中$R^X$係$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$OS(O)_2R^D$、$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-C(O)OH、$NR^BR^C$、或5員至6員的雜芳基（例如，$CH_3$、側氧基、氟、OH、$OCH_3$、$NH_2$、$N(CH_3)_2$、$NHC(O)CH_3$、$OC(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、$OS(O)_2CH_3$、$OC(O)R^D$、噁二唑基、或四唑基）。

【請求項9】

如請求項1-6中任一項所述之化合物，其中D被0個$R^X$取代。

【請求項10】

如請求項1-6和9中任一項所述之化合物，其中D係  。

【請求項11】

如請求項1-10中任一項所述之化合物，其中$L^1$和$L^2$中的至少一個獨立地是視情況被1-5個$R^X$取代的2員至7員的雜伸烷基。

【請求項12】

如請求項1-11中任一項所述之化合物，其中$L^1$和$L^2$兩者獨立地是視情況被1-5個$R^X$取代的2員至7員的雜伸烷基。

【請求項13】

如請求項1-12中任一項所述之化合物，其中$L^1$和$L^2$中的一個獨立地是$C_1$-$C_6$伸烷基或$C_2$-$C_6$伸烯基，並且$L^1$和$L^2$中的另一個獨立地是2員至7員的雜伸烷基，並且其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、和2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個$R^X$取代。

【請求項14】

如請求項11-13中任一項所述之化合物，其中每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、或-C(O)$R^D$（例如，$CH_3$、側氧基、或$C(O)CH_3$）。

【請求項15】

如請求項1-14中任一項所述之化合物，其中每個$L^1$和$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、NH-*、$S(O)_2CH$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。

【請求項16】

如請求項1-15中任一項所述之化合物，其中$L^1$獨立地選自$CH_2O$-*和CH=CH-*，$L^2$獨立地選自$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、NH-*、

$S(O)_2CH2$-*、$S(O)_2CH_2CH_2O$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點。

【請求項17】

如請求項1-16中任一項所述之化合物，其中t係1。

【請求項18】

如請求項1-16中任一項所述之化合物，其中t係0。

【請求項19】

如請求項1-18中任一項所述之化合物，其中$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。

【請求項20】

如請求項1-19中任一項所述之化合物，其中$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$羥基-$C_1$-$C_6$烷基、或矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基。

【請求項21】

如請求項1-20中任一項所述之化合物，其中$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。

【請求項22】

如請求項1-21中任一項所述之化合物，其中$R^1$和$R^2$中的一個獨立地是氫，並且$R^1$和$R^2$中的另一個獨立地是氫、*-$CH_3$、*-$CH_2CH_2OH$、或*-$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，並且“*-”指示附接至氮原子的附接點。

【請求項23】

如請求項1-22中任一項所述之化合物，其中$R^1$和$R^2$各自獨立地是

氫。

【請求項24】

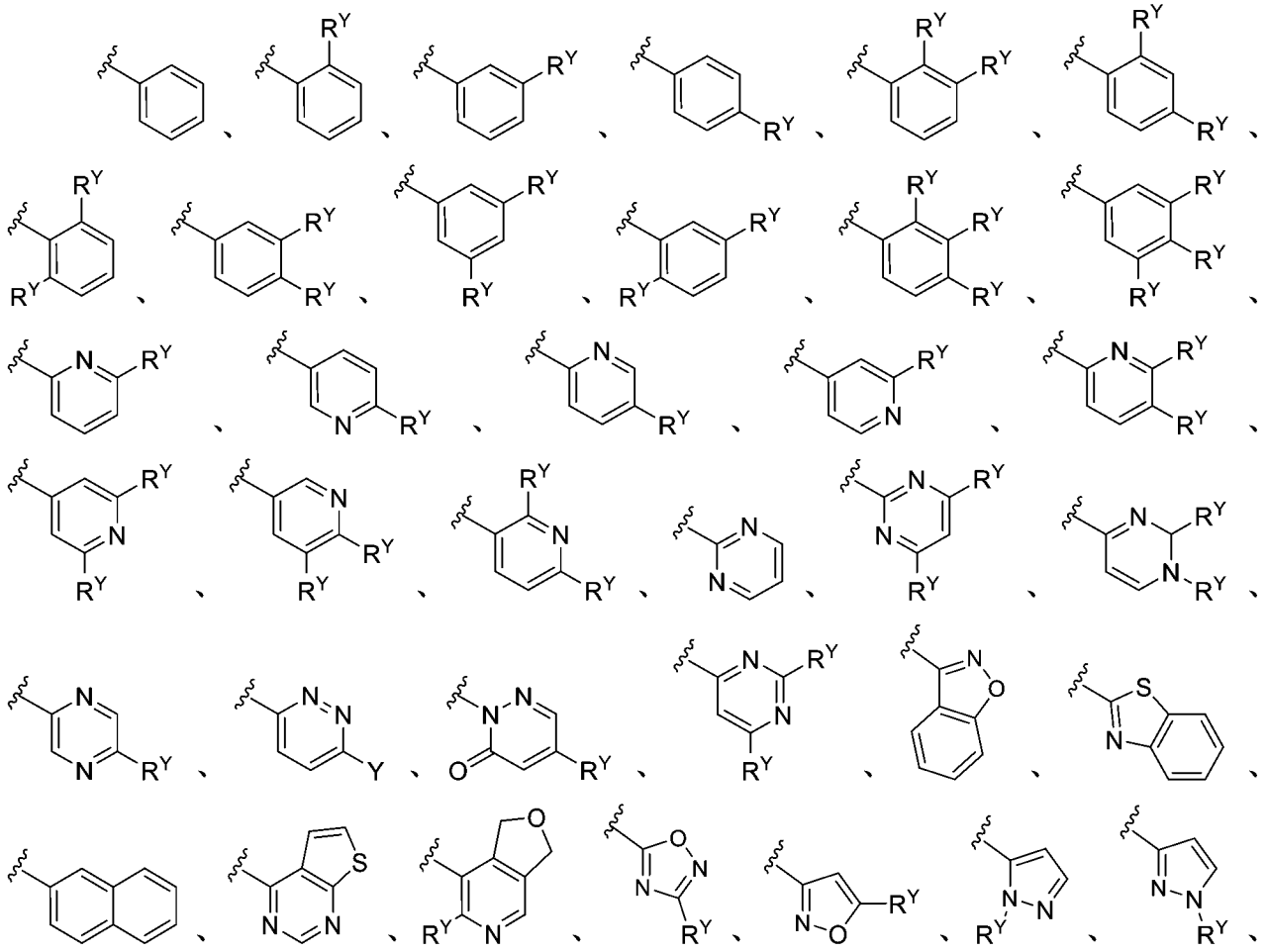
如請求項1-23中任一項所述之化合物，其中每個A和W獨立地是視情況被1-5個$R^Y$基團取代的苯基或雜芳基。

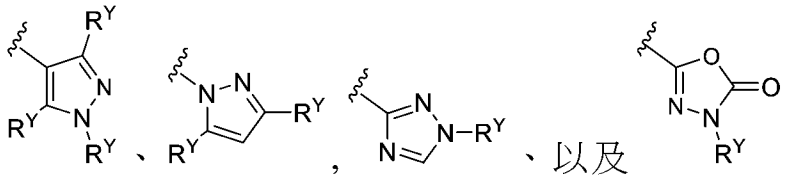
【請求項25】

如請求項1-24中任一項所述之化合物，其中每個A和W獨立地是苯基、吡啶基、吡咔基、嗒咔基、嗒咔酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$基團取代。

【請求項26】

如請求項1-25中任一項所述之化合物，其中每個A和W獨立地選自：





【請求項27】

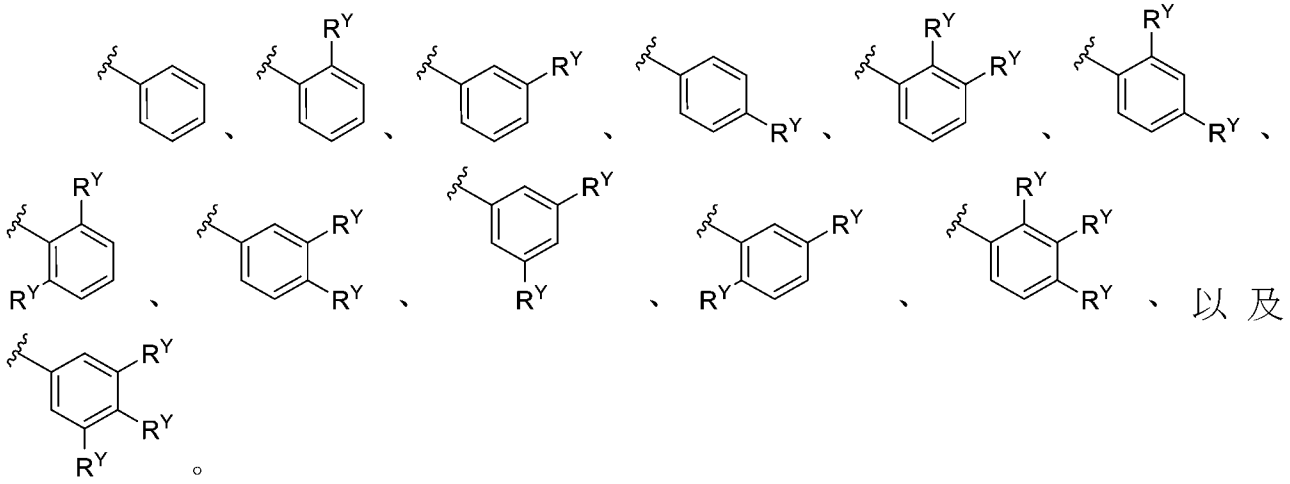
如請求項1-26中任一項所述之化合物，其中A係苯基，並且W係苯基或雜芳基，每個A和W視情況被1-5個$R^Y$取代，並且每個$R^Y$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-$C(O)OH$、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)_2R^D$、或$G^1$。

【請求項28】

如請求項1-27中任一項所述之化合物，其中A係苯基，並且W係苯基、吡啶基、吡咔基、嗒咔基、嗒咔酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$取代。

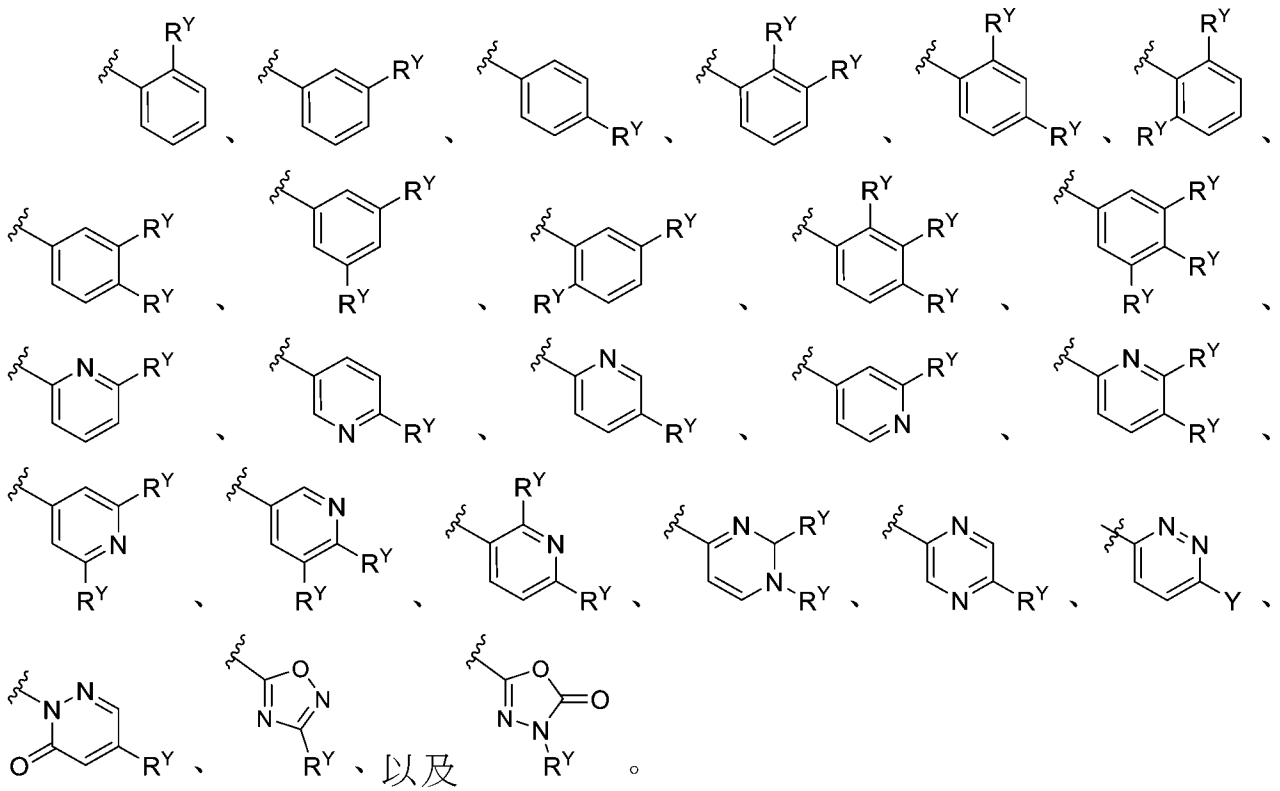
【請求項29】

如請求項1-28中任一項所述之化合物，其中A選自：



【請求項30】

如請求項1-29中任一項所述之化合物，其中W選自：




【請求項31】

如請求項1-30中任一項所述之化合物，其中每個環丙基、苯基、氯、氟、碘、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$C(CH_3)_2OH$、$OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$OCF_3$、$S(O)_2CH_3$、$S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$SCH_3$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH_3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(OH)(CH_3)CF_3$、$S(O)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OH$、$OCHF_2$、或$G^1$。

【請求項32】

如請求項1-30中任一項所述之化合物，其中每個A和W獨立地被在相鄰原子上的2個$R^Y$取代，並且該2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、3員至7員的稠合的雜環基環、稠合的芳基環、或5員至6員的稠合的雜芳基環。

【請求項33】

如請求項32所述之化合物，其中該2個$R^Y$與它們所附接的原子一起形成吡唑基環、吡咯基環、異噁唑基環、呋喃基環、或二氧戊環基環，其各自視情況被1-5個$R^X$取代。

【請求項34】

如請求項32-33中任一項所述之化合物，其中每個$R^X$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵素（例如，$CH_3$或氟）。

【請求項35】

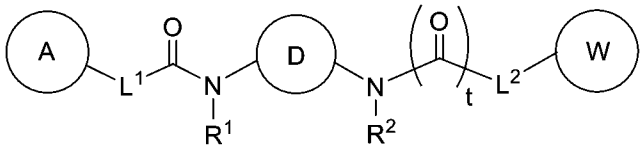
如請求項1-34中任一項所述之化合物，其中$G^1$係環丙基、異噁唑基、苯基、或吡唑基，其各自視情況被1-5個$R^Z$取代。

【請求項36】

如請求項35所述之化合物，其中每個$R^Z$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基（例如，$CH_3$）或鹵素（例如，氯）。

【請求項37】

如請求項1-36中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-b) 之化合物：




化學式 (I-b)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中：

D係(1,2,3,4,6,7)-立方烷、二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷、二環[2.1.1]己烷、或二環[3.1.1]庚烷，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代；

$L^1$和$L^2$各自獨立地是$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、

$CH_2CH_2OCH_2$-* 、 $CH_2NH$-* 、 $CH_2N(CH_3)$-* 、 $CH_2N(CH_3)C(O)$-* 、 $CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點；

$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$CH_3$、$CH_2CH_2OH$、或$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$；

A和W各自獨立地是苯基、吡啶基、吡咔基、嗒咔基、嗒咔酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$基團取代；

每個$R^X$獨立地選自$CH_3$、側氧基、氟、OH、$OCH_3$、$N(CH_3)_2$、$OC(O)R^D$、或$C(O)CH_3$；

每個$R^Y$獨立地是氯、氟、碘、$CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$OCH_3$、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$；或

在相鄰原子上的2個$R^Y$基團與它們所附接的原子一起形成吡唑基環、吡咯基環、異噁唑基環、呋喃基環、或二氧戊環基環，其各自視情況被1-2個$R^X$取代；

$G^1$係環丙基、異噁唑基、或吡唑基，其各自視情況被1-2個$R^Z$取代；

每個$R^D$係視情況被1-5個$R^G$取代的$CH_2O$；

每個$R^G$獨立地是視情況被1-5個$R^H$取代的吡啶基；

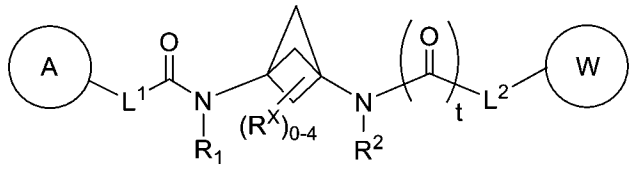
每個$R^H$獨立地是$CF_3$；

每個$R^Z$獨立地是$CH_3$；並且

t係0或1。

【請求項38】

如請求項1-37中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-c) 之化合物：

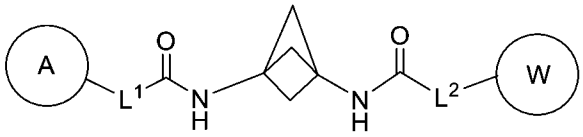


化學式 (I-c)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^1$、$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【請求項39】

如請求項1-38中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-d) 之化合物：

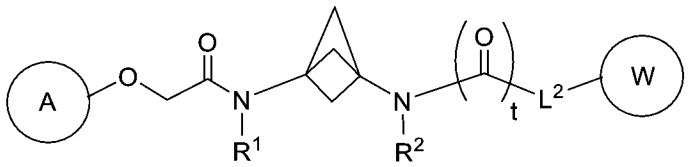


化學式 (I-d)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^1$、$L^2$、A和W係如針對化學式 (I) 所定義的。

【請求項40】

如請求項1-38中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-e) 之化合物：

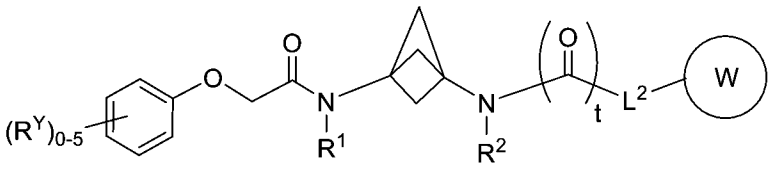


化學式 (I-e)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、A、W、$R^1$、$R^2$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【請求項41】

如請求項1-38和40中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-f) 之化合物：

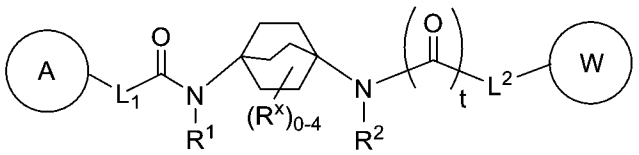


化學式 (I-f)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、W、$R^Y$、$R^1$、$R^2$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【請求項42】

如請求項1-37中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-g) 之化合物：

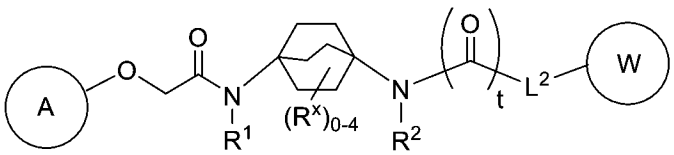


化學式 (I-g)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^1$、$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【請求項43】

如請求項1-37和42中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-h) 之化合物：

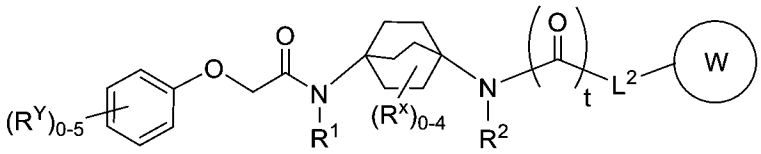


化學式 (I-h)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【請求項44】

如請求項1-37和42-43中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-i) 之化合物：

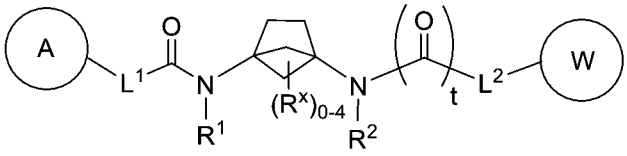


化學式 (I-i)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、$R^1$、$R^2$、W、$R^X$、$R^Y$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【請求項45】

如請求項1-37中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-j) 之化合物：

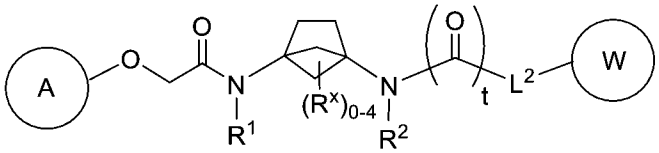


化學式 (I-j)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^1$、$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【請求項46】

如請求項1-37和45中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-k) 之化合物：

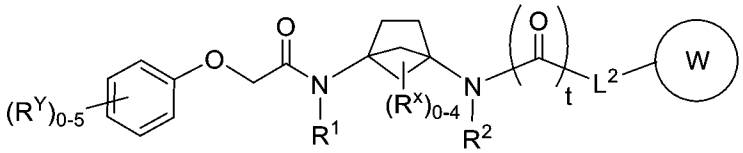


化學式 (I-k)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【請求項47】

如請求項1-37和45-46中任一項所述之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-l) 之化合物：



化學式 (I-l)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^2$、$R^1$、$R^2$、W、$R^X$、$R^Y$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【請求項48】

如前述請求項中任一項所述之化合物，其中該化合物選自在表1中列出的任何化合物，或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物。

【請求項49】

一種藥學上可接受的組成物，包含如前述請求項中任一項所述之化合物和藥學上可接受的載體。

【請求項50】

一種在受試者中治療神經退行性疾病、腦白質病變、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病之方法，其中該方法包括向受試者給予如前述請求項中任一項所述之具有化學式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，或其組成物。

【請求項51】

如請求項50所述之方法，其中該神經退行性疾病包括腦白質病變、腦白質病、髓鞘形成減少病或脫髓鞘病、智力障礙綜合症、認知缺損、神經膠質細胞功能障礙或腦損傷（例如，創傷性腦損傷或毒素誘導的腦損傷）。

【請求項52】

如請求項50或51中任一項所述之方法，其中該神經退行性疾病包括消失的白質疾病、具有CNS低髓鞘形成的兒童共濟失調、阿茲海默症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、克-亞二氏症、額顳失智、格施謝三氏病、杭丁頓氏症、失智（例如，HIV相關的失智或雷維體失智）、庫魯病、多發性硬化症、帕金森氏病或蛋白粒子病。

【請求項53】

如請求項50-52中任一項所述之方法，其中該神經退行性疾病包括消失的白質疾病。

【請求項54】

如請求項50所述之方法，其中該癌症包括胰腺癌、乳腺癌、多發性

骨髓瘤或分泌細胞的癌症。

【請求項55】

如請求項50所述之方法，其中該炎性疾病包括術後認知功能障礙、關節炎（例如，類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎或幼年性特發性關節炎）、全身性紅斑狼瘡（SLE）、重症肌無力、糖尿病（例如，青少年型糖尿病或1型糖尿病）、格巴二氏症候群、橋本氏腦炎、橋本氏甲狀腺炎、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、休格倫氏症候群、血管炎、腎小球腎炎、自身免疫性甲狀腺炎、貝切特氏病、克羅恩病、潰瘍性結腸炎、大皰性類天皰瘡、類肉瘤病、魚鱗癬、格雷夫斯眼病、炎症性腸病、阿狄孫氏病、白斑病、氣喘（例如，變應性氣喘）、尋常痤瘡、乳糜瀉、慢性前列腺炎、盆腔炎、再灌注損傷、類肉瘤病、移植排斥、間質性膀胱炎、動脈粥樣硬化或異位性皮膚炎。

【請求項56】

如請求項50所述之方法，其中該肌肉骨骼疾病包括肌肉萎縮（例如，杜興氏肌肉失養症、貝克肌營養不良、遠端肌營養不良、先天性肌營養不良、埃-德二氏肌營養不良、面肩胛肱型肌營養不良、或強直性肌營養不良）、多發性硬化症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、原發性側索硬化、進行性肌萎縮症、進行性延髓性麻痺、假延髓性麻痺、脊髓性肌萎縮、進行性脊髓延髓肌萎縮症、脊髓性痙攣、脊髓性肌肉萎縮症、重症肌無力、神經痛、纖維肌痛、馬查多-約瑟夫病、痙攣肌束震顫綜合症、弗裡德希氏共濟失調、肌肉消耗障礙（例如，肌肉萎縮、少肌症、惡病體質）、包涵體肌病、運動神經元病或癱瘓。

【請求項57】

如請求項50所述之方法，其中該代謝疾病包括非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、非酒精性脂肪肝疾病（NAFLD）、肝纖維化、肥胖症、心臟病、動脈粥樣硬化、關節炎、胱胺酸病、糖尿病（例如，I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠期糖尿病）、苯酮尿症、增殖性視網膜病變或卡恩斯-塞爾病。

【請求項58】

如請求項50-57中任一項所述之方法，該方法包括將具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，或者其組成物與第二試劑（例如，用於治療癌症，神經退行性疾病，腦白質病變，炎性疾病，肌肉骨骼疾病，代謝疾病或者與eIF2B、eIF2α或eIF2途徑或ISR途徑的組分功能受損有關的疾病或障礙的試劑）結合給予受試者。

【請求項59】

一種治療與調整eIF2B活性或水平、eIF2α活性或水平或者eIF2途徑或ISR途徑的組分的活性或水平相關的疾病之方法，其中該方法包括向受試者給予如前述請求項中任一項所述之具有化學式 (I) 之化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，或其組成物。

【請求項60】

如請求項59所述之方法，其中該調整包括eIF2B活性或水平的增加、eIF2α活性或水平的增加、或者eIF2途徑或ISR途徑的組分的活性或水平的增加。

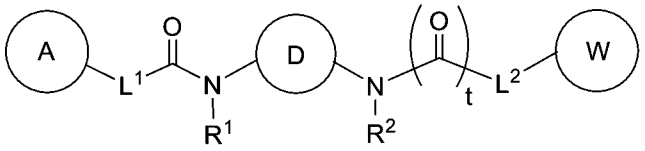
【請求項61】

如請求項59所述之方法，其中該疾病可以由與eIF2途徑（例如，eIF2α信號傳導途徑）的成員相關的基因或蛋白質序列的突變引起。

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有化學式 (I) 之化合物：



化學式 (I)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中：

D係橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基、或立方烷基，其中每個橋聯的單環的環烷基、橋聯的單環的雜環基、或立方烷基視情況被1-4個$R^X$基團取代；

$L^1$和$L^2$各自獨立地是$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基，其中每個$C_1$-$C_6$伸烷基、$C_2$-$C_6$伸烯基、或2員至7員的雜伸烷基視情況被1-5個$R^X$取代；

$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、矽烷氧基-$C_1$-$C_6$烷基；

A和W各自獨立地是苯基或5員至6員的雜芳基，其中每個苯基或5員至6員的雜芳基視情況被1-5個$R^Y$取代；

每個$R^X$獨立地選自由以下各項組成之群組：$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、$-OR^A$、$-NR^BR^C$、$-NR^BC(O)R^D$、$-C(O)NR^BR^C$、$-C(O)R^D$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^D$、$-SR^E$、$-S(O)R^D$、$-S(O)_2R^D$、$OS(O)R^D$、$-OS(O)_2R^D$、以及5員至6員的雜芳基；

每個$R^Y$獨立地選自由以下各項組成之群組：氫、$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷氧基、胺基-$C_1$-$C_6$烷基、氰基-$C_1$-$C_6$烷基、側氧基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、-$S(R^F)_m$、-$S(O)R^D$、-$S(O)_2R^D$、以及$G^1$；或

在相鄰原子上的2個$R^Y$基團與它們所附接的原子一起形成視情況被1-5個$R^X$取代的3員至7員的稠合的環烷基環、雜環基環、芳基環、或雜芳基環；

每個$G^1$獨立地是$C_3$-$C_6$環烷基、4員至7員的雜環基、芳基或5員至6員的雜芳基，其中每個$C_3$-$C_6$環烷基、4員至7員的雜環基、芳基或5員至6員的雜芳基視情況被1-3個$R^Z$取代；

每個$R^Z$獨立地選自由以下各項組成之群組：$C_1$-$C_6$烷基、羥基-$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、鹵素、氰基、-$OR^A$、-$NR^BR^C$、-$NR^BC(O)R^D$、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、-$C(O)OR^D$、以及-$S(O)_2R^D$；

每個$R^A$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、鹵代-$C_1$-$C_6$烷基、-$C(O)NR^BR^C$、-$C(O)R^D$、-C(O)OH、或-$C(O)OR^D$；

每個$R^B$和$R^C$獨立地是氫或$C_1$-$C_6$烷基；或

$R^B$和$R^C$與它們所附接的原子一起形成視情況被1-3個$R^Z$取代的3員至7員的雜環基環；

每個$R^D$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基、2員至7員的雜烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基，其中每個$C_1$-$C_6$烷基、2員至7員的雜烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基視情況被1-5個$R^G$取代；

每個$R^E$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基；

每個$R^F$獨立地是氫、$C_1$-$C_6$烷基、或鹵素；

每個$R^G$獨立地是芳基或5員至6員的雜芳基，其中每個芳基或5員至6員的雜芳基視情況被1-5個$R^H$取代；

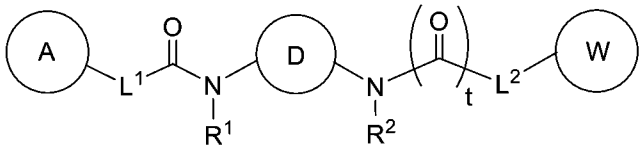
每個$R^H$獨立地是$C_1$-$C_6$烷基或鹵代-$C_1$-$C_6$烷基；

m係1、3或5；並且

t係0或1。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-b) 之化合物：




化學式 (I-b)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中：

D係(1,2,3,4,6,7)-立方烷、二環[1.1.1]戊烷、二環[2.2.2]辛烷、二環[2.1.1]己烷、或二環[3.1.1]庚烷，其各自視情況被1-4個$R^X$基團取代；

$L^1$和$L^2$各自獨立地是$CH_2O$-*、$CH_2CH_2$-*、$CH_2C(O)$-*、CH=CH-*、$CH_2CH_2O$-*、$CH_2OCH_2$-*、$CH_2OCH_2CH_2$-*、$CH_2CH_2CH_2O$-*、$CH_2CH_2OCH_2$-*、$CH_2NH$-*、$CH_2N(CH_3)$-*、$CH_2N(CH_3)C(O)$-*、$CH_2N(C(O)CH_3)$-*、$CH_2CH(OH)$-*、$NHC(O)OCH_2$-*、或$CH_2C(O)$-*，並且“-*”指示分別附接至A和W的附接點；

$R^1$和$R^2$各自獨立地是氫、$CH_3$、$CH_2CH_2OH$、或$CH_2CH_2OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$；

A和W各自獨立地是苯基、吡啶基、吡咔基、嗒咔基、嗒咔酮基、噁二唑基、或噁二唑酮基，其各自視情況被1-5個$R^Y$基團取代；

每個$R^X$獨立地選自$CH_3$、側氧基、氟、OH、$OCH_3$、$N(CH_3)_2$、$OC(O)R^D$、或$C(O)CH_3$；

每個$R^Y$獨立地是氯、氟、碘、$CF_3$、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$OCH_3$、$S(O)_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$SF_5$、$NH_2$、$C(CH)_3$、$CH(CH3)_2$、$CH_2CN$、$CH_2NH_2$、$CH(OH)CH_3$、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、C(O)OH、$OCHF_2$、或$G^1$；或

在相鄰原子上的2個$R^Y$基團與它們所附接的原子一起形成吡唑基環、吡咯基環、異噁唑基環、呋喃基環、或二氧戊環基環，其各自視情況被1-2個$R^X$取代；

$G^1$係環丙基、異噁唑基、或吡唑基，其各自視情況被1-2個$R^Z$取代；

每個$R^D$係視情況被1-5個$R^G$取代的$CH_2O$；

每個$R^G$獨立地是視情況被1-5個$R^H$取代的吡啶基；

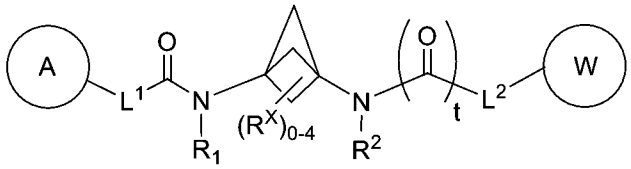
每個$R^H$獨立地是$CF_3$；

每個$R^Z$獨立地是$CH_3$；並且

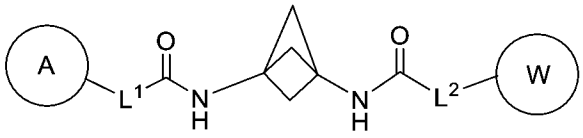
t係0或1。

【請求項3】

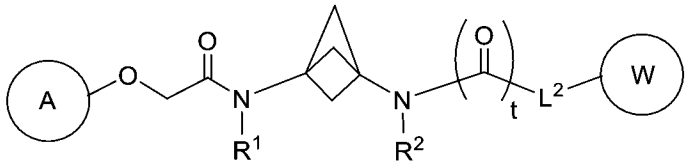
如請求項1或2之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-c) 、化學式 (I-d) 、化學式 (I-e) 或化學式 (I-f) 之化合物：



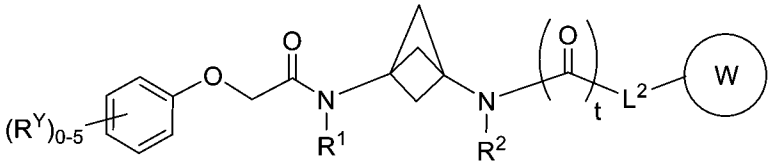
化學式 (I-c)



化學式 (I-d)



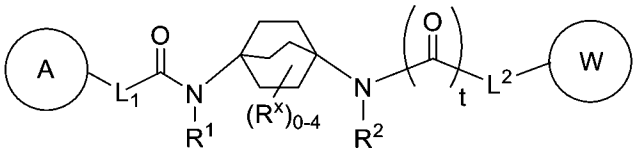
化學式 (I-e)



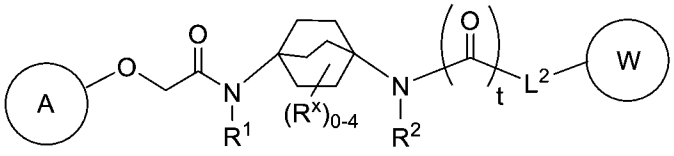
化學式 (I-f)或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^1$、$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$、$R^Y$以及t係如針對化學式 (I) 所定義的。

【請求項4】

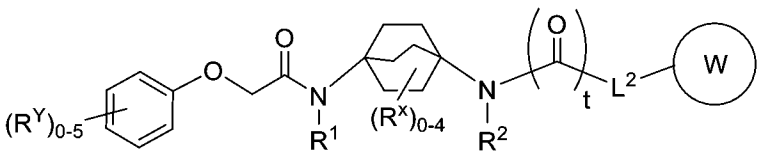
如請求項1或2之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-g) 、化學式 (I-h) 或化學式 (I-i) 之化合物：



化學式 (I-g)



化學式 (I-h)

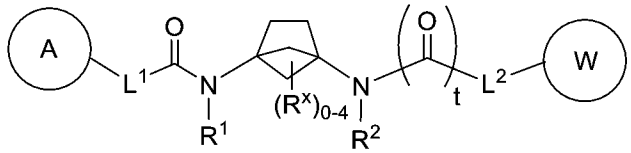


化學式 (I-i)

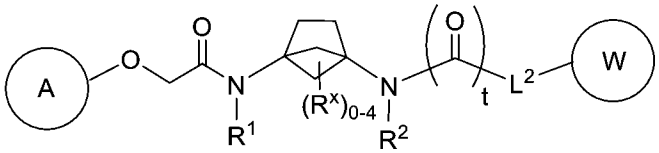
或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^1$、$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$、$R^Y$以及t係如針對化學式(I) 所定義的。

【請求項5】

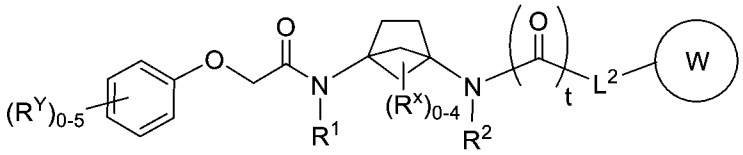
如請求項1或2之化合物，其中該具有化學式 (I) 之化合物係具有化學式 (I-j) 、化學式 (I-k) 或化學式 (I-l) 之化合物：



化學式 (I-j)



化學式 (I-k)



化學式 (I-l)

或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中每個$L^1$、$L^2$、$R^1$、$R^2$、A、W、$R^X$、$R^Y$以及t係如針對化學式(I) 所定義的。

【請求項6】

一種藥學上可接受的組成物，包含如請求項1至5中任一項所述之化合物和藥學上可接受的載體。

【請求項7】

一種如請求項1至5中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物之用途，其係用於製備在受試者

中治療神經退行性疾病、腦白質病變、癌症、炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病之藥物。

【請求項8】

如請求項7之用途，其中該化合物或者其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物係與第二試劑（例如，用於治療癌症，神經退行性疾病，腦白質病變，炎性疾病，肌肉骨骼疾病，代謝疾病或者與eIF2B、eIF2α或eIF2途徑或ISR途徑的組分功能受損有關的疾病或障礙的試劑）結合使用。

【請求項9】

一種如請求項1至5中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物之用途，其係用於製備治療與調整eIF2B活性或水平、eIF2α活性或水平或者eIF2途徑或ISR途徑的組分的活性或水平相關的疾病之藥物。